

Serologische
und klinische Erfahrungen mit der
Antistreptolysinreaktion

von

KURT LANGER

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

Serologische und klinische Erfahrungen mit der
Antistreptolysinreaktion.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Kurt L a n g e r
aus Prag

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen.



Dekan: Professor Dr. C. K o r t h
Referent: Professor Dr. N. H e n n i n g
Tag der mündlichen Prüfung: 11.10.1956

Einleitung.

Die Bedeutung der hämolytischen Streptokokken bei den verschiedensten Krankheiten ist bekannt. Beim Erysipel, beim Puerperalfieber und beim Scharlach dürften nach den heutigen Erkenntnissen die β -hämolytischen Streptokokken der Gruppen A, C und G (nach LANCEFIELD) bzw. ihre Toxine die Hauptrolle in Ätiologie und Pathogenese spielen. Ferner ist gelegentlich ihre pathogenetische Bedeutung für chronisch entzündliche Herde im Respirationstrakt, namentlich in den oberen Luft- und Speisewegen (Tonsillen!), hervorzuheben. Bei akuten Infektionen in diesem Gebiet soll die Beteiligung der β -hämolytischen Streptokokken, besonders der Gruppe A der LANCEFIELD'schen Einteilung, wesentlich häufiger sein (60). Schließlich sei auf die Bedeutung hingewiesen, die zahlreiche Untersucher den β -hämolytischen Streptokokken beim Zustandekommen von Krankheiten des rheumatischen Formenkreises, namentlich dem akuten rheumatischen Fieber und der wesensverwandten Glomerulonephritis, zusprechen. Jedoch scheint hierbei ein komplizierter Mechanismus in Tätigkeit gesetzt zu werden, der keinesfalls der Antwort auf einen direkten Angriff des Erregers vergleichbar ist.

Einteilung der Streptokokken.

Die aeroben Streptokokken gehören zu der Familie Lactobacteriaceae, Stamm I Streptococceae, zur Art Streptococcus. Es handelt sich dabei um Gram-positive Mikroorganismen, die in Ketten oder manchmal in Paaren auftreten. Ihr Verhalten gegenüber Blut gestattet es, eine Haupteinteilung vorzunehmen:

- 1.) α -hämolytische Streptokokken, die die Blutplatte vergrünen (Viridans-Gruppe).
- 2.) β -hämolytische Streptokokken, bei denen eine deutliche Hämolyse nach aerober Kultivierung auf der Blutplatte zustandekommt. Sie stellen auch im großen ganzen die in pathogenetischer Hinsicht bedeutsamste Gruppe dar, und von ihnen wird auch im folgenden meist die Rede sein.
- 3.) γ -Wachstum der Streptokokken, die bei ihrem Wachstum auf der Blutplatte keine sichtbaren Veränderungen ergeben.

Serologische Unterteilung der β -hämolytischen

Streptokokken.

Eine serologische Differenzierung innerhalb der β -hämolytischen Streptokokken, die eine weitere Gruppeneinteilung gestattete und darüberhinaus bis zu einem gewissen Grad auch eine Aussage über die Möglichkeit der Pathogenität einer bestimmten Gruppe erlaubte, haben die Arbeiten von LANCEFIELD (30) ermöglicht. Dabei zeigte es sich, daß alle β -hämolytischen Streptokokken eine antigene Leibessubstanz enthalten, die sogenannte C-Substanz, ein Polysaccharid, dessen serologisches Verhalten in den einzelnen Gruppen wechselt und deshalb eine Unterteilung in elf serologische Gruppen (A bis M) bei den β -hämolytischen Streptokokken erlaubt.

Übersicht (nach LANCEFIELD).

Serologische Gruppe	Gangbarer Name	Vorkommen als pathogener Keim bei:
A	<i>Streptococcus pyogenes humanus</i> (A)	Mensch (selten: Rind, Pferd, Affe, Maus, Kaninchen).
B	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Rind, Ziege (selten: Mensch, Pferd, Schwein, Kaninchen, Maus).
C	<i>Streptococcus equi</i>	Pferd.
	<i>Streptococcus pyogenes animalis</i>	Pferd, Meerschweinchen, Hühnchen, Kaninchen (selten: Rind, Schwein, Frettchen).
	<i>Streptococcus pyogenes humanus</i> (C)	Pferd (selten: Mensch, Affe?, Schwein, Maus, Fuchs).
D	Enterokokken (verschiedene Untergruppen)	Biene (selten: Mensch)
E	Gruppe E-Streptokokken	pathogenetische Bedeutung nicht geklärt (Vorkommen: Rind).
F	Gruppe F-Streptokokken	selten: Mensch.

Serologische Gruppe	Gangbarer Name	Vorkommen als pathogener Keim bei:
G	Gruppe G-Streptokokken	Hund (selten: Mensch, Rind, Affe).
H	Gruppe H-Streptokokken	pathogenetische Bedeutung nicht geklärt (Vorkommen: Mensch, Schwein).
K	Gruppe K-Streptokokken	pathogenetische Bedeutung nicht geklärt (Vorkommen: Mensch, Rind).
L	Gruppe L-Streptokokken	Hund.
M	Gruppe M-Streptokokken	Hund, Fuchs.

Anmerkung: Gruppe N (*Streptococcus lactis*) ist nicht β -hämolytisch und hat keine pathogenetischen Eigenschaften.

Die größte pathogenetische Bedeutung beim Menschen besitzt die Gruppe A, eine geringere die Gruppe C und die Gruppe G der LANCEFIELD'schen Einteilung.

Eine über die obige Übersichtstabelle hinausgehende weitere Unterteilung der einzelnen Gruppen in serologisch unterschiedene Typen brachte die Entdeckung weiterer antigener Leibessubstanzen der β -hämolytischen Streptokokken durch LANCEFIELD mit sich. So gelang die Aufteilung der Gruppe A in bisher etwa 50 verschiedene Typen durch die Entdeckung zweier antigenen Komponenten, der M- und der T-Substanz (29), die beide bei der A-Gruppe vorkommen, von denen die letztere allerdings weniger regelmäßig vorhanden ist als die erstere. Die pathogenetische Bedeutung der M-Substanz ist groß, die der T-Substanz gleich Null, diese ist jedoch das kräftigste Antigen der Streptokokken.

Die typenspezifische Substanz der Gruppe A, die M-Substanz, ist ein Protein. Andere Gruppen besitzen andere typenspezifische Substanzen, die teils Proteine, teils Polysaccharide sind. Doch sind hier die Verhältnisse noch nicht ganz geklärt.

Eine weitere antigene Leibessubstanz ist das Nucleoprotein P (nicht spezifisch für β -hämolytische Streptokokken) (29). Eine serologisch-diagnostische Bedeutung dieser Substanz besteht bisher nicht (8).

Die Kapselsubstanz (Hauptbestandteil Hyaluronsäure) ist nicht antigen. Sie ist bei vielen Typen der Gruppe A und den meisten von C vorhanden. Ihre pathogenetische Bedeutung ist vor allem eine mittelbare: Hemmung der Phagozytose, Erschwerung des Angriffs von Bakteriostatika und Antibiotika; ihre Alteration im Gewebe und eine damit verbundene Schädigung des Gewebes wird z.Zt. noch diskutiert.

Enzyme der β -hämolytischen Streptokokken.

Während die genannten Leibessubstanzen der β -hämolytischen Streptokokken im großen ganzen an den Erreger selbst gebunden sind und kaum von diesem in die Umgebung abgegeben werden, sind noch andere Substanzen, denen eine ausgesprochene Fernwirkung eigen ist, bekannt. Diese von den Bakterien abgegebenen Enzyme sind auch für die Bildung jener Antikörper verantwortlich, deren Bestimmung in den letzten Jahrzehnten in zunehmendem Maße bedeutsame Ergebnisse für Diagnostik, Therapie und Forschung gebracht hat.

Es muß jedoch betont werden, daß bisher keineswegs alle Enzyme der β -hämolytischen Streptokokken bekannt sind, daß vor allem über Art und Zahl der eigentlichen (letalen) Streptokokkentoxine noch keine genaueren Angaben gemacht werden können. Wahrscheinlich muß das erythro gene Toxin (Dick-Toxin) als das einzige bisher bekannte wirkliche Toxin angesprochen werden, dem eine krankmachende Wirkung zugesprochen werden kann. Jedenfalls ist eine solche bei den anderen bekannten Enzymen der β -hämolytischen Streptokokken mehr als zweifelhaft.

Das erythro gene Toxin wird von den Gruppen A, C (streptococcus pyogenes humanus) und G gebildet. Serologisch stellt es keineswegs eine Einheit dar, und das Vorhandensein von Antikörpern gegen das Toxin eines Stammes bedeutet keinesfalls immer die Fähigkeit, Toxine anderer Stämme zu neutralisieren (8).

Die Proteinase der Streptokokken wird von vielen Typen der A-Gruppe gebildet. Zunächst als Proenzym vorhanden, wird sie unter günstigen Bedingungen aktiviert und verdaut dann menschliches und Ratten-Fibrin, Streptokinase, das M-Antigen der Gruppe A, u.a.m. Sie ist Antigen-erzeugend, jedoch wurde beim Menschen das Auftreten von nur sehr kleinen Mengen Antiproteinase registriert (68). Offenbar ist die Proteinaseproduktion umgekehrt proportional dem Gehalt an M-Substanz. Dementsprechend wird auch ihre pathologische Bedeutung sehr gering sein, wenn auch eine solche unter den besonderen Verhältnissen des lebenden Organismus bestehen mag.

Ribonuclease und Desoxyribonuclease (= Streptodornase) (23,72) sind ebenfalls antigene Substanzen, von deren Vorkommen in Streptokokkenkultur-Filteraten berichtet wird.

Die nachfolgend aufgeführten Enzyme sind es, die die Antikörper erzeugen, deren quantitative Erfassung bzw. laufende Kontrolle seit langem in den skandinavischen und angelsächsischen Ländern bei Infektionen mit β -hämolytischen Streptokokken ausgeführt wird. Hier mögen nur, um den Zusammenhang zu wahren, einige Grundtatsachen berührt werden, während eine umfassende Darstellung dem Hauptteil dieser Arbeit (Diskussion) vorbehalten bleibt.

Die Streptokinase (früherer Name: Fibrinolytin) wirkt als Aktivator, der ein in jedem menschlichen Serum vorhandenes Proenzym, das Plasminogen, zu einem proteolytischen Enzym, dem Plasmin, aktiviert, das Fibrin aufzulösen vermag. Ihr spezifischer Antikörper heißt Antistreptokinase, ASK (oder

Antifibrinolyse). Streptokinase wird von Gruppe A,C (streptococcus pyogenes humanus) und G gebildet, sehr selten von Gruppe B und F (68).

Hyaluronidase besitzt die Fähigkeit, Hyaluronsäure in einfachere Bestandteile aufzuspalten. Der in der angelsächsischen Literatur gebrauchte Ausdruck "spreading factor" für Hyaluronidase meint diese Fähigkeit, wodurch das Vermögen des Körpers, fremde Substanzen auf kleinem Raum zu lokalisieren, durchbrochen wird. Deshalb wird die Hyaluronidase bisweilen als ein die Virulenz bestimmender Faktor angesehen. Jedoch fand sich z.B. bei der Gruppe A keine Parallele zwischen Hyaluronidasebildung und Virulenz. Gerade die stark bekapselten und somit pathogenen Typen bilden oft keine Hyaluronidase. Andererseits schließt eine Bekapselung die Fähigkeit zur Hyaluronidasebildung keineswegs aus, und das Fehlen einer Kapsel bedeutet nicht immer eine verminderte Virulenz. Gebildet wird Hyaluronidase von Typen der Gruppen A, C und G. Der spezifische Antikörper heißt Antihyaluronidase (ASH=anti-streptococcal-hyaluronidase).¹⁾

Beim Streptolysin unterscheidet man seit TODD (1938) das Streptolysin S, das O₂-stabil und kein echtes Antigen ist, von dem Streptolysin O, das O₂-labil ist und eine echte Antikörperproduktion hervorruft. Streptolysin O wird von den meisten Typen der Gruppe A, von den Gruppen C (streptococcus pyogenes humanus) und G gebildet. Beide Substanzen besitzen die Fähigkeit der Hämolyse, sind jedoch, wie eingangs erwähnt, wahrscheinlich nicht pathogen.

Der Mechanismus der Hämolyse ist bei Streptolysin O und S verschieden. Bei S verläuft die Hämolyse in zwei Phasen: In der ersten Phase erfolgt eine irreparable Schädigung der Zellen (Hemmung dieser Phase durch das Antistreptolysin S). In der zweiten Phase erfolgt Schwellen und Platzen der Erythrozyten (Hemmung nicht durch Antistreptolysin S, wohl aber durch Saccharose). Sie ist eine Folge der gestörten Permeabilität. Bei Streptolysin O fehlt die Schwellungsphase (4).

Weitere Experimente haben jedoch gezeigt, daß die Aktivität des Streptolysins O keinesfalls eine ausschließlich hämolytische ist. Auch andere Zellen, besonders Lymphozyten, werden zerstört. Versuche am isolierten Froschherzen zeigten, daß das Herzgewebe über einen Inhibitor oder eine Schutzsubstanz verfügt. Bei Verlust dieser Substanz (durch Auswaschen bei vorhergehender Streptolysin-O-Gabe) und nochmaliger Gabe von Streptolysin O erfolgt systolischer Herzstillstand (5).

Streptolysin O enthält ein Protein mit S-S Bindungen, die, wenn sie zu S-H Bindungen werden, die hämolytische Fähigkeit des Streptolysins O bedingen. In beiden Formen vereinigt es sich quantitativ mit dem spezifischen Antikörper, dem Antistrep-

1) Von der spezifischen, thermostabilen Streptokokken-Antihyaluronidase (und den spezifischen Antihyaluronidasen gegen andere Erreger, z.B. Pneumokokken) sind die unspezifischen, thermolabilen Hyaluronidaseinhibitoren zu unterscheiden, die in den meisten normalen und Patienten-Seren vorkommen.

tolysin O (68). Es ist immunologisch verwandt mit dem Pneumolysin, Tetanolysin und dem Thetatoxin des Cl. welchii (4). Weitere Einzelheiten über Streptolysin O und S und ihre Antikörper folgen im Hauptteil.

Die Entdeckung des Antistreptolysins O, ASLO (im folgenden Text meist kurz Antistreptolysin, ASL, genannt) führte zur Ausarbeitung einer Reaktion, über die nunmehr weitere einleitende Bemerkungen folgen, und von deren diagnostischem Wert noch im weiteren Verlauf die Rede sein wird, namentlich im Blickpunkt der an der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen mit dieser Reaktion gemachten Erfahrungen.

Grundzüge der ASR-Technik.

Man wußte seit langem von der Fähigkeit der β -hämolytischen Streptokokken, rote Blutkörperchen aufzulösen. Während jedoch das Hämolysin, das lange Zeit aus einem Filtrat von Bouillon-Kulturen erlangt wurde, sehr launisch und unbeständig in seinen Eigenschaften war, erhielten 1926 NEILL und MALLORY (36) ein recht stabiles Hämolysin, indem sie Hefe und reduzierende Substanzen dem Serum enthaltenden Medium zusetzten und es dabei unter Luftabschluß hielten. Damit hatte man erkannt, daß die wirksame Substanz durch Sauerstoff verändert und in ihrer Wirkung geschwächt wird. Fußend auf diesen Ergebnissen konnte TODD (73) ein Streptolysin herstellen, das antigene Eigenschaften besaß, also die Bildung eines echten Antikörpers (des Antistreptolysins O) hervorrief, durch den es in vitro gehemmt wurde. TODD war auch der erste, der eine Methode angab, die eine Bestimmung des Antistreptolysingehaltes in vitro gestattete. Nach TODD ist 1 Streptolysineinheit = 2 1/2 M.H.D. (minute haemolytic dose), d.i. die kleinste Menge, die 0,5 ccm einer 5 % Emulsion von Kaninchen-Blutkörperchen in physiologischer NaCl-Lösung völlig auflöst. Eine Antistreptolysineinheit (ASE) bedeutet jene Menge von Antistreptolysin, die eine Streptolysineinheit in ihrer Wirkung gerade aufhebt. - HODGE und SWIFT (22) führten die Bezeichnung "combining unit" ein, womit die größte Menge Streptolysin gemeint ist, die in Gegenwart einer Standardmenge von Antistreptolysin keine Hämolyse hervorruft. Diese entspricht etwa 2 1/2 M.H.D., also der von TODD angegebenen Einheit. Ausschlaggebend für diese neue Bezeichnung war die Erkenntnis, daß die hämolytische Fähigkeit des Streptolysins O gelegentlich in Abhängigkeit von dem Reduktionszustand variiert, während seine Fähigkeit, sich mit dem ASL des Serums zu verbinden, unter bestimmten Voraussetzungen konstant bleibt.

Die von TODD angegebene Technik wurde durch KALBAK vereinfacht, und damit ihre praktische Anwendungsmöglichkeit vergrößert.

In Deutschland wurde die Antistreptolysinreaktion durch SCHEIFFARTH und LEGLER eingeführt. Der Technik von SCHEIFFARTH und LEGLER lag die Monographie von S. WINBLAD (87) und eine persönliche Mitteilung des gleichen Autors aus dem Jahre 1949 sowie die Zusammenstellung über die Technik von KALBAK zugrunde (Literatur und ausführliche Darstellung der Technik siehe bei 56).

Zunächst wird eine Bouillon hergestellt, die mit einem geeigneten Streptokokkenstamm als Streptolysinproduzenten beimpft wird. Aus dieser wird das Streptolysin gewonnen und reduzierten Substanzen ausgesetzt, wobei gleichzeitig durch geeignete Maßnahmen eine Re-oxydation verhindert wird. Hierauf wird die Stärke (=hämolytische Wirkung) des Streptolysins bestimmt, entweder nach TODDs Original-Einheit = 2 1/2 M.H.D. oder nach "combining units". WINBLAD (87) verwendet zu letzterer Bestimmung als Standardserum ein Serum, das 20,000 ASE pro 1 ccm enthält. In einer Verdünnung 1:20 enthält es pro 1 ccm 1 ASE. Die größte Quantität des Streptolysins, die in Gegenwart von 1 ccm dieser Verdünnung noch keine Hämolyse hervorruft, zeigt die "combining unit" des Streptolysins an.

Beispiel: Verwendetes Standardserum (1:20 verdünnt) enthält 1 ASE. Eine Streptolysinmenge von 0.30 ccm sei die größte Quantität, die noch keine Hämolyse hervorruft. Sie enthält somit eine "combining unit".

Zur Bestimmung des ASL-Gehaltes des Patienten-Serums wird eine Verdünnungsreihe dieses Serums angesetzt. Da die neutralisierende Kraft eines Serums in der Zahl der ASE/ccm ausgedrückt wird (1 ASE neutralisiert 1 "combining unit"), wird jede Verdünnung einen bestimmten Wert von ASL-Einheiten bedeuten. Zu jedem Röhrchen der Verdünnungsreihe wird eine "combining unit" von Streptolysin zugefügt, wonach eine Emulsion von (Kaninchen-)Blutzellen zugesetzt wird. Schließlich kann nach weiterer Behandlung das Ergebnis abgelesen werden. Abgelesen wird das Röhrchen, das eine beginnende Lyse zeigt, dessen Streptolysin also nicht mehr vollkommen neutralisiert ist.

Eine Konzentration von 100 ASE/ccm findet sich bei der Mehrzahl der Gesunden bzw. der nicht an streptokokkenbedingten Krankheiten leidenden Patienten. Jedoch wird die Frage des "Normaltiters" weiter unten noch beleuchtet werden.

Bezüglich einer genaueren, ins einzelne gehenden Darstellung sei nochmals auf die Arbeiten von WINBLAD (87), KALBAK (24) und in der deutschen Literatur auf die Arbeit von SCHEIFARTH und LEGLER (56) verwiesen.

Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Hämolysegrade und Ungenauigkeiten beim Pipettieren bedeuten eine Fehlerquelle (56). Die Möglichkeit, höchste Genauigkeit mit größter Leistungsfähigkeit der Methode zu verbinden, ist in einer neueren Arbeit von ROBINSON, CRAWFORD und ROHOLT diskutiert (53). Es besteht auch die Möglichkeit, den Antistreptolysintiter durch Mikro-Test zu bestimmen (11,18).

H a u p t t e i l .

=====

A. Kasuistik.

Die Tabelle (Gruppe I-IV) zeigt eine Zusammenstellung der Krankheitsfälle, bei denen vom November 1949 bis Sommer 1956 eine ASL-Titer-Bestimmung durchgeführt wurde. Es handelt sich dabei weitaus überwiegend um Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen. Wurden bei ein und demselben Patienten mehrere Einzeluntersuchungen ausgeführt, so wurde stets der erreichte Höchstwert des ASL-Titers in die Tabelle aufgenommen. Im ganzen wurden bei 1455 Krankheitsfällen 2083 Einzeluntersuchungen durchgeführt.

In Gruppe I wurden alle Krankheiten aufgenommen, bei denen den β -hämolytischen Streptokokken der Gruppen A, C und G (nach LANCEFIELD) eine pathogenetische Bedeutung zugesprochen werden muß und bei denen, im Durchschnitt gesehen, eine deutliche Titererhöhung nachweisbar ist. In diese Gruppe wurden auch die 12 Diphtheriefälle aufgenommen, weil die bei dieser Krankheit beobachteten Titererhöhungen offenbar einer Mischinfektion mit β -hämolytischen Streptokokken zuzuschreiben sind.

In Gruppe II wurden aufgenommen: Krankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis ohne bzw. ohne deutliche Titererhöhung sowie die Endocarditis lenta und andere Erkrankungen des Herzens, die ohne eine Titererhöhung einhergehen.

In Gruppe III sind Krankheiten zusammengestellt, die deutliche Titererhöhungen zeigen, bei denen aber den β -hämolytischen Streptokokken keine ätiologische und pathogenetische Bedeutung zuerkannt werden kann oder bei denen eine solche nicht eindeutig beweisbar ist.

Gruppe IV umfaßt Krankheiten, die nicht durch β -hämolytische Streptokokken hervorgerufen sind und die mit keiner Titererhöhung einhergehen.

T a b e l l e

Gruppe I.

	unter 200 ASE	ca 200 ASE	ca 300 ASE	ca 400 ASE	ca 600 ASE	ca 800 ASE	ca 1200 ASE	ca 1600 ASE
ac.u.chr.Tonsillitis, Paratonsillarabszeß	88	27	21	24	15	6	3	-
Tonsillektomien bei herdverd.Tonsillen	15	3	3	2	3	2	-	-
Sinusitis	11	2	6	1	-	-	-	-
Diphtherie	4	2	3	3	-	-	-	-
Scharlach	20	6	3	7	-	1	-	-
rheum.bzw.streptokokkenbedingte Hautaffektionen (Erythematodes, Erysipel, Erythema nodosum, Erythema exsudativum multiforme, Erythema perstans faciei, chr.Pyodermie)	8	8	5	-	-	1	-	-
Akutes rheumat.Fieber:								
a) Polyarthritidis acuta u. subacuta	12	15	5	10	9	7	2	5
b) Endo-, Myo-, Peri- u. Pancarditis ac.rh.	9	8	7	4	6	2	2	1
sec.chr.Polyarthritidis	12	6	5	9	-	6	1	1
ac.u.chr.Glomerulonephritis	21	7	6	4	5	2	3	2

Gruppe II.

prim.chr.Polyarthritidis	52	9	11	5	7	2	-	-
Bechterew	2	2	-	3	-	1	-	1 ⁺
sog.rheum.Beschwerden; Myogelosen	33	2	2	7	1	2	-	-
Morbus Reiter	-	-	-	1	1	-	-	-
Arthropathien (Arthrosis deform., Spondylarthrosis, Osteochondrose, Periarthritis humeroscapularis, Bandscheibenerkrankung, Monoarthritis)	63	16	11	5	1	1	-	-
Endocarditis lenta	29	1	1	-	-	1	-	-
stationäre rheum. Herzfehler	32	20	9	9	4	-	1	-
Myocardinfekte, Coronarinsuffizienz, sog.Myodegeneratio	19	1	-	2	-	-	-	-
Angeborene Herzfehler	5	3	1	2	-	-	-	-

+) Fall bei ac.Tonsillitis

Gruppe I.

ca 2400 ASE	ca 3200 ASE	ca 4800 ASE	ca 6400 ASE	ca 12800 ASE	Zahl der Fälle	Zahl d. Einzel- unters.	Prozentzahl der Erhöhungen
-	2	-	1	-	187	258	38,5 %
-	-	-	1	-	30	32	36,7 %
-	-	-	-	-	20	22	35 %
-	-	-	-	-	12	12	50 %
-	-	-	-	-	37	49	29,7 %
-	-	-	1	-	23	33	30,4 %
-	2	-	-	-	67	168	59,7 %
2	-	-	-	-	41	88	58,5 %
-	-	-	-	-	40	69	55,0 %
1	-	-	1	-	54	82	43,7 %

Gruppe II.

-	-	-	-	-	86	161	29,1 %
-	-	-	-	-	9	32	
1	-	1	-	-	49	51	28,6 %
-	-	-	-	-	2	6	
-	-	-	-	-	97	113	18,6 %
-	1	-	-	-	33	80	12,1 %
-	-	-	-	-	75	87	30,7 %
-	-	-	-	-	22	25	9,1 %
-	-	-	-	-	12	16	

Gruppe III.

	unter 200 ASE	ca 200 ASE	ca 300 ASE	ca 400 ASE	ca 600 ASE	ca 800 ASE	ca 1200 ASE	ca 1600 ASE
Pneumonie (u. Lungenabszeß)	18	1	-	3	-	-	-	-
exsud. Tbc. (Pleuritis, Peritonitis, Lymphadenitis)	9	9	1	2	1	3	-	-
prod.-cirrh. Tbc.	4	5	-	1	-	1	-	-
Otitis media tbc.	-	-	-	-	-	-	-	-
Poncet-Rheumatismus	1	-	1	-	-	-	-	-
Hepatitis, Cholangitis, Cholecystitis	5	5	2	4	1 ⁺)	4	-	-
Verschlußikterus	2	1	-	1	-	1	1	-
Lebercirrhose	6	-	2	1	-	1	-	-
Hepatopathie (pos. Leberfunktionsproben)	6	3	1	-	1	-	-	-
Nephrose	3	2	1	-	-	-	-	-
Pseudonephrose b. Rippenknorpelleiterung	-	-	-	-	1	-	-	-

+) Fall bei ac. Tonsillitis

Gruppe IV.

maligne Tumoren (Carcinome, Leucämien, Lymphadenosen, Lymphogranulomatosen, Lymphosarkome)	25	4	2	4	1	1	-	-
Myelome, f-Plasmocytome	3	1	-	-	-	-	-	-
Gastritis, Enteritis, Colitis ulcerosa, Gastroenterocolitis toxoplasmatica, Proctitis, Ulcus ventr. et duod.	21	7	2	2	-	2	-	-
Erkrankungen d. Luftwege (Bronchitis, Bronchiektasen, Asthma bronchiale)	19	3	3 ⁺)	-	2	1	1	1
entzündl. Erkrankungen des NS (Meningitis, Meningoencephalitis, Myelitis, Polyneuritis, multiple Sklerose)	23	7	2	4	2	2 ⁺⁺)	-	-

+) ein Fall bei Sinusitis.

++) ein Fall Meningitis ausgehend von Tonsillitis.

Gruppe III.

ca 2400 ASE	ca 3200 ASE	ca 4800 ASE	ca 6400 ASE	ca 12800 ASE	Zahl der Fälle	Zahl d. Einzel- unters.	Prozentzahl der Erhöhungen
-	-	-	-	-	24	31	20,8 %
-	2	-	-	-	28	48	35,7 %
-	2	-	-	-	13	13	30,8 %
-	-	-	-	-	1	2	
-	1	-	-	-	3	13	
1	3	3	1	-	32	50	68,8 %
-	-	-	-	-	6	7	
-	-	-	-	-	10	12	40 %
-	1	-	-	-	12	14	25 %
1 ⁺)	2	-	-	1	10	30	50 %
-	-	-	-	-	1	6	

bei Lungen-Tbc., spezif. Nierenprozeß fraglich.

Gruppe IV.

-	-	-	-	-	37	41	21,6 %
-	-	-	-	-	4	5	
-	-	-	-	-	34	40	17,6 %
-	-	-	-	-	30	34	26,7 %
-	-	-	-	-	40	54	20 %

	unter 200 ASE	ca 200 ASE	ca 300 ASE	ca 400 ASE	ca 600 ASE	ca 800 ASE	ca 1200 ASE	ca 1800 ASE
Versch. Infektionskrankheiten ohne Anhaltspunkt f. hämolyt. Streptokokken (Lues, Malaria, Masern, Aktinomykose, Typhus, Paratyphus, Toxoplasmose, Thyreoiditis, Osteomyelitis, chr. Prostatitis, Cystopyelitis)	36	5	3	3	-	1	-	-
Verschiedenes (veget. Dystonien, allerg. Reaktionen nicht fokaler Genese, endokrine Erkrankungen, Quincke-Ödem, Arteriosklerose, Migräne, hämolyt. Anämie, Hypertonie, Silikose, progress. Muskeldystrophie, Endangiitis obliterans, Thrombophlebitis u.a.)	113	36	21	15	5	5	3	-
Versch. Hautkrankheiten (Ekzem, Dermatomyositis, Pityriasis rubra pilaris, Morbus Symmer, Urticaria bei Ulcus cruris, Lupus vulgaris, Sklerodermie, Acne indurata, Psoriasis, Psoriasis arthropathica, Sklerödem)	13	5	4	1	1	1	-	-

ca 2400 ASE	ca 3200 ASE	ca 4800 ASE	ca 6400 ASE	ca 12800 ASE	Zahl der Fälle	Zahl d. Einzel- unters.	Prozentzahl der Erhöhungen
-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	--------------------	----------------------	-------------------------------	----------------------------------

-	1	-	-	-	50	54	18 %
---	---	---	---	---	----	----	------

-	-	1	-	-	199	212	25,1 %
---	---	---	---	---	-----	-----	--------

-	-	-	-	-	25	33	28 %
---	---	---	---	---	----	----	------

Gesamtzahlen der Gruppen

I - IV :

1455

2083

B. Diskussion.

Normaltiter.

Die Auswertung obiger Tabellen setzt die Kenntnis des "Normaltiters" voraus, d.h. jener Titererhöhung, die man auch bei der Untersuchung Gesunder oder solcher Patienten findet, bei denen nicht eine Infektion mit β -hämolytischen Streptokokken das Krankheitsgeschehen verursacht. Es zeigte sich, wie oben bereits bemerkt, daß der Titer im Durchschnitt bei solchen Fällen 100 ASE/ccm beträgt. Eine andere Frage ist, wie weit dieser Durchschnittswert überschritten werden kann, ohne noch ein hinreichendes Kennzeichen für eine pathologische Titererhöhung zu sein. Im allgemeinen wird ein Titer von 200 ASE/ccm gerade noch als normal angesehen (8,37,61,86), während manche Untersucher schon von einer leichten Erhöhung sprechen (41,87). Jedoch erwies es sich, daß auch größere Titererhöhungen noch als normal angesehen werden können. Die Untersuchungen von LAGERCRANTZ (27) zeigten, daß z.B. in Schweden eine höhere obere Grenze für den normalen ASL-Gehalt des Serums angesetzt werden muß. Sie liegt dort bei 320 ASE/ccm.

In vorliegender Arbeit wird eine Titererhöhung von 200 ASE/ccm noch als normal angesehen. Wie bereits angedeutet, finden sich jedoch gelegentlich auch im "Normalfall" Titererhöhungen, die noch über die Grenze von 200 ASE/ccm hinausgehen. So berichtet OKER-BLOM (37), bei gesunden Personen unter 50 Jahren in 21 % der Fälle höhere Titer als 200 ASE/ccm festgestellt zu haben. WINBLAD (87) gibt an, bei Gesunden 80,3 % Normaltiter, 9,8 % leicht erhöhte Titer (200-333 ASE/ccm) und 9,8 % deutlich erhöhte Titer (über 333 ASE/ccm) gefunden zu haben. In einer neueren deutschen Arbeit wird ebenfalls berichtet, daß 22,4 % von 165 gesunden Personen einen Titeranstieg über 200 ASE/ccm zeigten (61). Dies würde etwa mit den in Erlangen gemachten Erfahrungen übereinstimmen (vgl. Gruppe IV).

Die prognostische und diagnostische Verwertung des Titerausfalls ist deshalb allein bei wiederhol-

en Untersuchungen möglich (56). Einzeluntersuchungen gewähren keinen Einblick in den Ablauf der Antikörper-Produktion, der prognostische und diagnostische Schlüsse erlaubt.

Gruppe I.

Bei der akuten und chronischen Tonsillitis sowie bei Fällen, wo Tonsillektomien infolge herdverdächtiger Tonsillen vorgenommen wurden, fand sich eine Titererhöhung über 200 ASE/ccm in etwa 38,5 % bzw. 37 % der Fälle, bei den Sinusitiden in etwa 5 % der Fälle. Diese müssen auf eine Infektion mit β -hämolytischen Streptokokken zurückgeführt werden, während offenbar bei den Fällen mit normal gebliebenen Titern der Infekt durch andere Erreger unterhalten wurde. Die Erhöhung bei den Fällen, wo eine Tonsillektomie vorgenommen wurde, ist wohl meist nur eine Folge der vorausgegangenen Entzündung, doch findet sich bisweilen nach Tonsillektomien infolge Antigeneinschwemmung in die Blutbahn (56) ein erhöhter Titer (vgl. Anhang, Abb.1). Provokationsmethoden, etwa Kurzwellendurchflutung der Tonsillen, haben jedoch keinen Einfluß auf die Antikörperproduktion (56).

Bisweilen werden auch bei einer unkomplizierten Angina recht hohe Werte mit langanhaltender Antikörperproduktion beobachtet (vgl. Anhang, Abb.2). Solche und ähnliche Ereignisse (etwa chronische, unbemerkt verlaufene Entzündungen) dürften für das Auftreten des "Normaltiters" verantwortlich zu machen sein.

Die beobachteten Titererhöhungen bei der Diphtherie in 6 von 12 Fällen sind als Folge einer Mischinfektion mit β -hämolytischen Streptokokken anzusehen.

Bei den rheumatischen bzw. streptokokkenbedingten Hautaffektionen zeigte sich immerhin eine Titererhöhung in 7 von 13 Fällen. Von Titererhöhungen bei diesen Krankheiten wird in der vorliegenden Literatur berichtet (1).

Beim Scharlach liegen besondere Verhältnisse vor. Das Erlanger Krankengut, das sich über 37 Fälle erstreckt, von denen nur 11 Titererhöhungen zeigen (d.h. ca 30 %), darf nicht ohne weiteres zu dem Schluß berechtigen, daß diese Krankheit in der

Mehrzahl der Fälle ohne Titererhöhung einhergeht; vielmehr sind die niedrigen Titerwerte hier wahrscheinlich die Folge der meist frühzeitig, auch schon beim Hausarzt, einsetzenden Penicillin-Therapie (siehe unten!). In der vorliegenden Literatur (vgl. z.B. 9,28,87) liegen Untersuchungen mit Scharlach-Patienten vor, die beweisen, daß der ASL-Titer beim Scharlach sehr wohl in der Mehrzahl der Fälle erhöht ist. WINBLAD (87) fand eine Erhöhung in 28 von 34 Fällen. Dabei ist zu beachten, daß eine Titererhöhung beim Scharlach in der zweiten Woche deutlich wird, während die maximale Titererhöhung zwischen der dritten und siebten Woche eintritt (28). Nach neueren Untersuchungen kommt es zu einem Anstieg des ASL-Titers im Verlauf einer mit Penicillin behandelten Scharlacherkrankung nur, wenn sich Komplikationen einstellen und die hämolytischen Streptokokken im Rachen- bzw. Nasenabstrich persistieren. Solche Re- und Superinfektionen werden durch bessere Isolierung der Patienten wesentlich seltener (86).

Beim akuten rheumatischen Fieber fanden sich deutliche Titererhöhungen, und zwar bei der akuten und subakuten rheumatischen Polyarthrits eine Titererhöhung in ca 60 %, bei den akuten rheumatischen Entzündungen des Herzens in ca 58,5 % und bei der wesensverwandten Glomerulonephritis in 44 % der Fälle. Als charakteristisch darf hierbei ein Titerverlauf gewertet werden, wie er in Abb. 3 des Anhangs zu sehen ist. Das Maximum der Antikörperproduktion setzt oft erst gegen Ende der klinischen Manifestation und auch später ein, um allmählich oder plötzlich wieder zur Norm zurückzukehren (9,56). Über Monate hinaus ansteigende oder gleichmäßig erhöhte Titerwerte sprechen für eine infauste Prognose (1).

Ätiologie und Pathogenese des akuten rheumatischen Fiebers.

Bereits im Ausgang des vorigen Jahrhunderts lagen viele Beobachtungen vor, die für einen Zusammenhang zwischen akutem rheumatischem Fieber und einer vorausgehenden Streptokokkeninfektion (besonders Tonsillitis und Scharlach) sprachen. Ein halbes Jahrhundert später hat COBURN (9) diese Beobachtungen

wieder aufgegriffen und durch eigene Untersuchungen erhärtet. Nach COBURN müssen drei klinische Phasen bei der Entwicklung einer akuten rheumatischen Fieber-Attacke unterschieden werden:

- 1.) Eine Infektion (und zwar eine der oberen Luft- und Speisewege) durch β -hämolytische Streptokokken. Bislang scheint es, daß nur eine Infektion mit Typen der Gruppe A von akutem rheumatischem Fieber gefolgt ist (50,69).
- 2.) Eine zweite Phase, die durch das Fehlen klinischer Symptome gekennzeichnet ist (latentes Stadium). Sie dauert wenige Tage bis vier und fünf Wochen (88). Die Existenz dieser Phase führte zu der Annahme einer allergischen Reaktion.
- 3.) Periode der rheumatischen Manifestationen.

Dabei ist es bemerkenswert, daß nur in einer kleinen Zahl von Fällen, die eine durch β -hämolytische Streptokokken verursachte Infektion der oberen Luft- und Speisewege durchmachen, späterhin ein akutes rheumatisches Fieber (oder eine Glomerulonephritis) auftritt. Diese Tatsache hat zu verschiedenerlei Vermutungen Anlaß gegeben. COBURN selbst stellte die Hypothese auf, daß die rheumatische Disposition durch die abnorme Art gekennzeichnet ist, mit der sich der rheumatisch-prädisponierte Organismus mit den Produkten der β -hämolytischen Streptokokken auseinandersetzt.

Nicht geklärt bleibt die Frage, warum sich die Folgeerkrankungen der Streptokokkeninfektionen elektiv an der Niere und an Gelenken bzw. Endokard abspielen (8). Offenbar müssen hierbei exogene Faktoren hinzukommen, die das befallene Organ schädigen und dadurch prädisponieren (Kälte, Nässe etc.). Jedoch ist man weit entfernt davon, die genauen Zusammenhänge aufgedeckt zu haben.

Tatsächlich wurde COBURNs Hypothese von der ätiologischen Bedeutung der β -hämolytischen Streptokokken in der Folge angezweifelt, nicht zuletzt, weil bei Einbruch der rheumatischen Attacke häufig bakteriologisch keine Infektion mit β -hämolytischen Streptokokken nachweisbar war. Viele sorgfältige Untersuchungen haben indessen gezeigt, daß die akuten rheumatischen Erscheinungen unterbleiben, wenn die vorausgehende Infektion durch Sulfonamide oder Penicillin unterbunden wird. Bei Epidemien, die durch sulfonamidresistente Stämme verursacht wurden, traten hingegen rheumatische Attacken auf, selbst wenn die Patienten vorher mit hohen Sulfonamid-Dosen behandelt wurden. Dies beweist die Richtigkeit der These, daß die β -hämolytischen Streptokokken eine notwendige Rolle in Ätiologie und Pathogenese des rheumatischen Fiebers spielen (69).

Bezüglich des feineren Mechanismus des anaphylaktischen Geschehens beim akuten rheumatischen Fieber sind zwei Möglichkeiten denkbar (8):

- 1.) Aktive Anaphylaxie: Die Tonsillen wirken als Fokus, der zu einem besonders hohen Antikörperanstieg führt. Niere oder Gelenke beladen sich währenddessen mit "zellständigen" Antikörpern (deren Natur unbekannt ist), während die im Serum nachweisbaren Antikörper wieder verschwinden können. Kommt es zu neuerlicher Antigeneinwirkung (Neuinfektion mit β -hä-

molytischen Streptokokken eines anderen Typs), so folgt eine Antigen-Antikörperreaktion in den Geweben und die Krankheit bricht aus.

- 2.) Niere oder Gelenke beladen sich während der Antigenproduktion des Fokus mit dem Antigen, das späterhin mit freien, im Serum vorhandenen Antikörpern reagiert.

Bei den Bemühungen, die exakte Pathogeneseforschung beim akuten rheumatischen Fieber auf eine sichere Grundlage zu stellen, steht die Antistreptolysinreaktion zuvorderst. Dies ist bedingt durch die Tatsache, daß andere Antikörper-Titer weniger oft erhöht sind und daß der ASL-Titer in internationalen Einheiten ausgedrückt werden kann (88).

Im Schrifttum wird fernerhin darauf hingewiesen, daß das akute rheumatische Fieber überwiegend bei Patienten auftritt, die bei Ausbruch der Krankheit einen erhöhten Titer (140-400 ASE/ccm) haben (88; vgl. Anhang, Abb.3). Dies weist darauf hin, daß diese Patienten eine Infektion durchgemacht haben, die die Bildung eines aktiven Herdes und damit eine erhöhte ASL-Produktion verursachte, die keine Zeit mehr hatte, zur Norm zurückzukehren, als eine erneute Infektion mit β -hämolytischen Streptokokken einsetzte (88). Heute weiß man, daß zum Zustandekommen des rheumatischen Fiebers eine erneute Infektion mit einem anderen Typ der A-Streptokokken erforderlich ist (48).

Das oben angegebene Schema ist also dahingehend zu ergänzen, daß zum Zustandekommen des akuten rheumatischen Fiebers eine solche "cross infection" nötig ist, die einen (durch eine vorangehende Infektion sensibilisierten) Organismus trifft. Völlig rätselhaft ist dabei, wie es bei den "rheumatischen Individuen" zu einer solchen Sensibilisierung kommt, bzw. welche Faktoren dafür verantwortlich gemacht werden müssen. Damit ist aber die Frage nach dem Wesen des rheumatisch-prädisponierten Organismus im Sinne COBURNS nur etwas anders formuliert.

Neuerdings wird betont, daß die allergische Umstimmung des Gesamtorganismus von einem infizierten Herd aus auf eine Erregbarkeitsänderung des vegetativen Nervensystems zurückzuführen ist und daß ohne Beteiligung des Nervensystems eine Antikörperbildung gar nicht zustande käme. Damit erhält der Fokus den Charakter eines "neuralen Störungsfeldes" (Literatur bei 77). Danach dürfte das Problem, warum die Reaktionsfähigkeit des Gesamtorganismus auf ein solches "Störungsfeld" im Einzelfall variiert, mit der vegetativen Reaktionsbereitschaft des Individuums auf den pathologischen Reiz zusammenhängen. Konstitutionelle, vielleicht auch hereditäre Faktoren spielen beim Zustandekommen des akuten rheumatischen Fiebers sicher eine große Rolle (68); das Geschehen der wiederholten Infektion dürfte nur ein Glied dabei sein.

Auf die wahrscheinliche Annahme, daß Streptolysin keine unmittelbare Rolle in der Pathogenese des akuten rheumatischen Fiebers spielt, wird weiter unten eingegangen (s. unter: "Bedeutung der Reinfektion").

Der ASL-Titer verhält sich auch anders als BKS und Komplement-Titer. Ersterer erreicht sein Maximum, wenn die BKS schon im Fallen begriffen ist und der Komplement-Titer sich normalisiert (56).

Bei der sekundär chronischen Polyarthrits fand sich eine Titererhöhung in 55 % der Fälle. Dabei scheint es so zu sein, daß bei dieser Krankheit umso häufiger eine Titererhöhung zu beobachten ist, je "akuter" der Prozeß noch ist, d.h. im subchronischen Stadium und beim akuten Schub (1,8). Die häufige Titererhöhung bei der sekundär chronischen Polyarthrits gestattet somit eine diagnostische Abgrenzung gegenüber der primär chronischen Polyarthrits, mit allen sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen.

Die oben angeführten Vorstellungen von der Entstehung eines akuten rheumatischen Fiebers bieten keine Erklärung für die Tatsache, daß Polyarthrits und Glomerulonephrits dazu neigen, in ein chronisches Stadium überzugehen. Von zahlreichen Autoren wird das Vorhandensein von Autoantikörpern gegen das entzündlich veränderte Gewebe als Antigen zur Erklärung herangezogen.- Für die akute und chronische Glomerulonephrits wiesen amerikanische Autoren (31) das Vorhandensein von Autoantikörpern im menschlichen Blut gegen das normale Nierengewebe nach. Die Gegenwart von hohen ASL-Titern und ihr Anstieg nach Reinfektionen gibt nach Ansicht dieser Autoren Anlaß zu der Vermutung, daß das Streptolysin gewisse sonst nicht antigene Niereneiweiße spaltet, deren Spaltprodukte zu antigenen Verbindungen zusammentreten. Die Autoantikörper aber bleiben in der Wirkung nicht auf diese antigen wirkenden Verbindungen beschränkt, sondern greifen die Nierensubstanz direkt in Form einer Praecipitinreaktion an. Jedoch liegen noch keine Untersuchungen vor, daß Streptolysin wirklich die renalen Parenchym-Eiweiße verändert und so u.U. eine hohe pathogenetische Bedeutung bekommt. Im übrigen setzt sich immer mehr die Anschauung durch, daß das Auftreten von Organ-Autoantikörpern lediglich ein serologisches Begleitphänomen darstellt, dem keine pathogenetische Bedeutung zukommt (58).

Neuerdings wird neben dieser allergischen Komponente auch eine endokrine und nervöse angenommen. Die Beteiligung des Zwischenhirns, die zunächst nur sekundär ist, soll gelegentlich autonom werden und von sich aus rhythmisch zu neuen Schüben führen (21). Das offensichtliche Mißverhältnis zwischen negativen pharyngealen Bakterien-Kulturen und einem erhöhten ASL-Titer bei den chronischen Formen der Polyarthrits wird von WINBLAD (Diskussion zu 80) so gedeutet, daß die β -hämolytischen Streptokokken in den Tonsillen-Krypten verborgen sind und sich so dem Zugriff des Diagnostikers entziehen. Negative Befunde vor einer Tonsillektomie werden oft nach der Tonsillektomie umgestoßen, wenn man die herausgenommenen Tonsillen aufschneidet und dann bakteriologisch untersucht.

Gruppe II.

Bei der primär chronischen Polyarthrititis fand sich in ca 29 % der untersuchten Fälle eine Titererhöhung, das ist fast nur die Hälfte des Prozentsatzes, der sich bei der sekundär chronischen Polyarthrititis fand. Tatsächlich zeigt die vorliegende Literatur, daß bei der primär chronischen Polyarthrititis keine häufigeren Titererhöhungen vorkommen als beim Normalen (1,8,25,82,85,87). In einzelnen Fällen gelang es, einen Infekt mit β -hämolytischen Streptokokken nachzuweisen, in einem Falle ist auch eine Toxinausschwemmung nach Tonsillektomie wahrscheinlich; ansonsten ist die bisweilige Titererhöhung wohl mit den in Gruppe IV vorkommenden Titererhöhungen in Analogie zu setzen.

Als gesetzmäßig kann ein Verhalten des Titers gelten, wie es in Abb. 4 zu sehen ist.

Ätiologie und Pathogenese bei der primär chronischen Polyarthrititis.

Daß bei der Ätiologie der primär chronischen Polyarthrititis zahlreiche Faktoren eine Rolle spielen, gilt heute als sicher. DAVIDSON gibt in einer zusammenfassenden Darstellung (12) vor allem folgende Faktoren an, die beim Zustandekommen der primär chronischen Polyarthrititis von Bedeutung zu sein scheinen: Alter, Geschlecht, psychologische Faktoren, vorausgehende Krankheiten, hereditäre Belastung, Kälteeinwirkung, Abnormalitäten in der peripheren Zirkulation. Es ist aber wohl naheliegend anzunehmen, daß derartige Faktoren das Individuum wohl prädisponieren, aber nicht das auslösende Agens sein können. Bei der Suche nach einer infektiösen Ätiologie der primär chronischen Polyarthrititis stehen bis heute die β -hämolytischen Streptokokken im Mittelpunkt der Diskussion.- Dabei zeigte es sich freilich, daß der ASL-Titer, ebenso wie die noch zu besprechenden Antistreptokinase- und Antihyaluronidase-Titer, bei dieser Krankheit beinahe gesetzmäßig normal sind (25,47). Demgegenüber erwies sich jedoch die Streptokokken-Agglutinationsreaktion (L- und O-Agglutination) in einer großen Anzahl von Fällen als positiv. Über die Agglutinationsreaktion und ihre Bedeutung als ergänzendes diagnostisches Hilfsmittel zur Antistreptolysin-, Antistreptokinase- und Antihyaluronidase-Reaktion wird weiter unten noch die Rede sein. Hier sei nur die Problematik diskutiert, die daraus erwächst, daß die beiden Reaktionen im Falle der primär chronischen Polyarthrititis ein so abweichendes Ver-

halten zeigen, obwohl sie doch beide der Ausdruck einer Infektion mit dem in Frage kommenden Erreger sind. KALBAK (25) gibt folgende Erklärung: Während die ASR Aufschluß über die Toxin-Produktion, also über die Funktion des Erreger-Organismus gibt, ist die Agglutinationsreaktion lediglich ein Beweis für die Anwesenheit des Erregers, gleichgültig, ob tot oder lebend. KALBAK hält es für möglich, daß die Erreger so in ihrer Aktivität geschwächt sind, daß sie die Toxinproduktion einstellen. Es gibt jedoch Untersucher, die vor einer Überbewertung der Agglutinationsreaktion warnen und sie für unspezifisch halten (78).

Die Tatsache, daß die Agglutinationsreaktion nicht in allen Fällen von primär chronischer Polyarthrits positiv ist und andererseits bei anderen nicht Streptokokken-bedingten Krankheiten nicht in allen Fällen negativ ausfällt, schränkt ihren Wert in Diagnostik und wissenschaftlicher Forschung ein.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die ätiologische Bedeutung der β -hämolytischen Streptokokken noch nicht als sicher geklärt gelten kann. Keinesfalls aber darf man die primär chronische Polyarthrits als eine gewöhnliche Infektionskrankheit mit β -hämolytischen Streptokokken ansehen; denn die Penicillin-Therapie zeigt keinen Effekt und die ASL-Reaktion ist meist negativ (25,43).

Fragen einer komplexen Ätiologie beim akuten und chronischen Gelenkrheumatismus.

Obwohl bei der Diskussion um Ätiologie und Pathogenese des akuten und chronischen Gelenkrheumatismus zweifellos die β -hämolytischen Streptokokken im Mittelpunkt stehen, haben nordische Autoren auf die Möglichkeit einer komplexen Ätiologie hingewiesen.

Es liegen umfangreiche Untersuchungen vor, in denen bei der chronischen Polyarthrits parallel mit der ASR die Anti-staphylolysinreaktion (eine der ASR analoge Reaktion) durchgeführt wurde, um eine ätiologische Bedeutung der gelben hämolytischen Staphylokokken zu beweisen (80,84,85). Der Anti-staphylolysin-titer (Asta) war dabei zu einem hohen Prozentsatz erhöht und schien bei der chronischen Polyarthrits mit einem erhöhten ASL-Titer in gewissem Zusammenhang zu stehen. Auch bei der akuten und chronischen Glomerulonephritis wird ein erhöhter Asta beobachtet. WESTERGREN (80) hat in einigen Fällen eine deutliche Beziehung zwischen einer Staphylokokkeninfektion und einer Verschlechterung des klinischen Bildes bei der chronischen Polyarthrits feststellen können. Im übrigen versteht dieser Autor unter "komplexer Ätiologie" nicht nur infektiöse, sondern auch andere ursächliche Momente, besonders Traumen.

Daß neben den gelben hämolytischen Staphylokokken auch andere Erreger eine Rolle spielen, wird als wahrscheinlich angenommen, besonders für die nicht β -hämolytischen Streptokokken.

Bezüglich der akuten rheumatischen Polyarthrititis schreibt WESTERGREN (80): "...die Annahme einer komplexen Ätiologie (hämolytische Streptokokken in Verbindung mit z.B. einem Virus) scheint eine attraktive Arbeitshypothese zu bilden."- Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß die klinische Praxis eine pathogenetische Bedeutung von mit Viridans-Streptokokken besiedelten Foci für möglich hält und deshalb ihre Eliminierung anrät (8).

Bei der Spondylarthrititis ankylopoetica (Bechterew) fanden sich Titererhöhungen in 5 von 9 Fällen. Bei einem Fall, bei dem eine starke Titererhöhung von 1600 ASE/ccm aufgetreten war, trat interkurrent im Verlauf des Klinikaufenthaltes eine Angina auf, die für diese Erhöhung verantwortlich zu machen ist; denn wiederholte Einzeluntersuchungen vor und nach dieser einmaligen Titererhöhung während der Angina zeigten normale Titer bis zu 200 ASE/ccm. Somit verschiebt sich das Verhältnis: Auf 9 Fälle kommen 4 Titererhöhungen.

Die Ätiologie darf ebenso wie bei der primär chronischen Polyarthrititis als umstritten gelten. Bei einer Studie an 150 Patienten mit ankylosierender Spondylitis machten amerikanische Untersucher folgende Feststellungen: In über der Hälfte der Fälle ließ sich das Auftreten der Krankheit in keine Verbindung mit einem vorherigen Ereignis bringen. 23 % entwickelten ihre ersten Symptome, nachdem sie Kälte, Feuchtigkeit und Strapazen ausgesetzt gewesen waren. Nur in 12 % der Fälle waren die initialen Symptome mit akuten Infektionen in Beziehung zu setzen, davon bemerkenswerterweise 2/3 gonorrhöische (19).- Eine konstitutionelle und hereditäre Komponente spielt sicher eine Rolle. Gelegentlich kommt die Krankheit zusammen mit primär chronischer Polyarthrititis vor (62).

Abschließend sei gesagt, daß beim Morbus Bechterew ebenso wie bei der primär chronischen Polyarthrititis eine ätiologische Bedeutung der β -hämolytischen Streptokokken, als rheumatische Infektion von einem Fokus aus, diskutiert wird. Die Frage, ob dabei die Annahme einer "komplexen Ätiologie" im Sinne WESTERGRENS zulässig ist, sei offen gelassen.

Bei sogenannten "rheumatischen Beschwerden" und bei Myogelosen, deren Ätiologie sicherlich recht verschiedener Natur ist, fanden sich Titererhöhungen in 29 % der Fälle.

Zwei Fälle von Reiterscher Krankheit zeigten beide deutliche Titererhöhungen. Jedoch ist in der Literatur über eine ätiologische Bedeutung der β -hämolytischen Streptokokken nichts bekannt geworden. Im übrigen ist das Reitersche Syndrom wahrscheinlich von der primär chronischen Polyarthrititis zu trennen und hat mutmaßlich einen (bisher unbekannten) infektiösen Ursprung (79).

Bei den Arthropathien fand sich ein erhöhter Titer in ca 19 % der Fälle. Titererhöhungen bei diesen "rheumatoiden" Krankheiten sind also selten.

Bei der Endokarditis lenta zeigte sich entsprechend der andersartigen Ätiologie, daß der ASL-Titer normal bleibt. Von 33 Patienten hatten 30 keine pathologische Titererhöhung. Als gesetzmäßig kann deshalb ein Titerverlauf angesprochen werden, wie er in Abb. 5 zu sehen ist. Dieser Befund ist auch bedeutsam im Hinblick auf die Spezifität der ASL-Reaktion für β -hämolytische Streptokokken. In den Fällen, in denen bei der Endokarditis lenta doch eine stärkere Titererhöhung vorliegt, ist aspezifische Stimulanz infolge eines Leberparenchymschadens anzunehmen (vgl. Abb. 6). Auffallend ist hierbei eine gewisse Regellosigkeit im Titerverlauf.

Bei den stationären rheumatischen Herzfehlern wurde in ca 31 % der Fälle eine Titererhöhung beobachtet, ein Hinweis auf die einmal durchgemachte rheumatische Infektion. Bei der Sammelgruppe Myokardinfarkte, Koronarinsuffizienz und sog. Myodegeneration zeigten von 22 untersuchten Fällen zwei eine Titererhöhung. Von 12 Patienten mit angeborenen Herzfehlern hatten vier eine mäßige Titererhöhung.

Gruppe III.

Bei einer Reihe von Krankheiten (Pneumonien, tuberkulöse Erkrankungen, Erkrankungen des Leberparenchyms, Nephrosen) fand sich eine deutliche Titererhöhung, ohne daß eine ätiologische Bedeutung der β -hämolytischen Streptokokken vorstellbar erscheint (Erkrankungen des Leberparenchyms und Nephrosen) oder als sicher bewiesen gelten kann.

Unter 24 Fällen von Lobär- und Bronchopneumonie (und Lungenabszeß) zeigten 4 mäßige, 2 starke Erhöhungen des ASL-Titers.- Neuere Untersuchungen an umfangreichem Krankengut beweisen, daß mit einer aspezifischen Titererhöhung bei Pneumokokken-Pneumonien in der Regel nicht zu rechnen ist (67). In der Literatur wird eine unspezifische Stimulanz der ASL-Produktion durch Pneumokokken-Antigene, wenn auch in kleinerem Ausmaß, aber doch für

möglich gehalten (87). Im Falle einer deutlichen Titererhöhung muß also entweder an eine Mitbeteiligung von β -hämolytischen Streptokokken gedacht werden, oder, falls diese mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, an aspezifische Stimulanz, möglicherweise auch als Ausdruck einer Leberparenchymschädigung (56).

Bei den Krankheiten mit tuberkulöser Ätiologie fanden sich folgende Ergebnisse: Titererhöhungen waren bei der exsudativen Tbc. in ca 36 % und bei der produktiv-cirrhotischen Tbc. in ca 31 % der Fälle vorhanden. Ferner zeigte ein Fall von tuberkulöser Otitis media deutliche Titererhöhung, und ebenso war der ASL-Titer in zwei von drei Fällen von Poncetschem Rheumatoid erhöht.

Die Tatsache des erhöhten ASL-Titers bei der Lungen-Tbc. bezeichnet WESTERGREN (81,83) als den Ausdruck einer Mischinfektion mit β -hämolytischen Streptokokken. WESTERGREN hat bei einer Vielzahl von Fällen von Lungen-Tbc., besonders auch bei exsudativer, tuberkulöser Pleuritis, den ASL- und den ASTa-Titer erhöht gefunden und deshalb bei der exsudativen Tuberkulose eine komplexe Ätiologie angenommen. Es ist aber auch vorstellbar, daß bei den tuberkulösen Erkrankungen die Erhöhung des ASL-Titers gleichfalls als Folge eines Leberparenchymschadens zu deuten ist (56).

Bei Krankheiten, die mit einer Schädigung des Leberparenchyms einhergehen, war im Durchschnitt eine sehr deutliche Titererhöhung feststellbar. Bei Hepatitis, Cholangitis und Cholecystitis fanden sich deutliche, zum Teil sehr starke Titererhöhungen. Der ASL-Titer wies bei diesen Krankheiten in ca 69 % der Fälle eine Titererhöhung auf. Bei 6 Fällen von Verschlusikterus war der Titer in 3 Fällen deutlich bis stark erhöht. Bei Lebercirrhose gingen von 10 Fällen 4 mit Titererhöhung einher. Bei 12 Fällen von Hepatopathie (Leberfunktionsproben positiv) war der ASL-Titer in 3 Fällen erhöht. Als Beispiel eines möglichen Titerverlaufs bei Hepatitis gelte Abb. 7.

Der ungewöhnlich hohe Titerausfall bei dieser Gruppe von Krankheiten läßt den Schluß zu, daß der Leber ganz allgemein bei der Antikörperproduktion eine hohe Bedeutung zukommt. Dieser Umstand findet seine Erklärung wohl darin, daß die Leber u.a. auch als zentrales Organ im Eiweißstoffwechsel Abbau und Synthese von Eiweiß vollzieht. Damit dürfte auch für das Trägersystem der Antikörper, die γ -Globuline ein Zusammenhang

zwischen erhöhter ASL-Produktion und pathologischer Stimulanz der Leber gegeben sein. Antistreptolysin kommt in der γ -Globulinfraktion des menschlichen Serums vor, wie umfangreiche Untersuchungen gezeigt haben (2,49). Daß die γ -Globuline nicht mit den Antikörpern identisch sind, beweist der normale Ausfall der ASL-Reaktion bei γ -Plasmocytomen. Vor allem liegen aber Untersuchungen bei akuten rheumatischen Erkrankungen vor, bei denen die Serum-Elektrophorese zeigte, daß die γ -Globulinproduktion erst ihrem Höhepunkt entgegenging, als der ASL-Titer schon wieder normale Werte zeigte (56). Penicillintherapie, die die Produktion von ASL unterbindet, hat keinen Einfluß auf das Ausmaß der γ -Globulinproduktion (2).

Im ganzen kann gesagt werden, daß die aspezifische Titererhöhung bei Schädigungen des Leberparenchyms sowohl hinsichtlich der Prozentzahl der vorkommenden ASL-Titererhöhungen, als auch hinsichtlich der dabei maximal erreichten Werte mit den Titererhöhungen bei der akuten und sekundär chronischen Polyarthritis gut vergleichbar ist. Interessant ist, daß die klinische Praxis bisweilen polyarthritische Symptome als Vorläufer einer Hepatitis beobachtet. In manchen Fällen zeigt sich dabei auch schon eine Erhöhung des ASL-Titers (35). Es wird angenommen, daß die initialen Affektionen der Gelenke und die darauffolgende Hepatitis als verschiedene Reaktionen auf denselben Virus-Infekt aufzufassen sind.

Von 10 untersuchten Nephrosefällen wiesen 5 Titererhöhungen auf. Ein Fall von Pseudonephrose bei Rippenknorpelleitung ging ebenfalls mit Titererhöhung einher. Bei einem der Nephrosefälle, der eine sehr starke Titererhöhung von 2400 ASE/ccm zeigte, bestand Lungentuberkulose, wobei im Laufe des Klinikaufenthaltes nicht geklärt werden konnte, ob die Nierenerkrankung nicht vielleicht auch auf einem spezifischen Nierenprozeß beruhte. Abb. 8 gibt ein Beispiel eines ASL-Titerverlaufs bei Nephrose. Die Kurve zeigt mehr als ein Maximum und sehr starke Schwankungen in ihrem Verlauf.- Eine zuverlässige, prognostisch und diagnostisch verwertbare Beziehung des ASL-Titers zum klinischen Bild dürfte ganz allgemein bei den aspezifischen Titererhöhungen meist nicht bestehen.

Auch bei der Nephrose wird sich das kausale Verständnis der aspezifischen Titererhöhung im wesentlichen auf die pathologische Veränderung des Serum-Eiweißgehaltes und seiner Zusammensetzung (Dysproteinämie) stützen. Während allerdings bei akuter Hepatitis, Lebercirrhose und Okklusionsikterus die γ -Globulinfraktion vermehrt ist, geht das nephrotische Syndrom mit relativer Zunahme der α 2- und β -Globuline und hochgradiger Verminderung der Albumine und γ -Globuline einher (3).

Gruppe IV.

In Gruppe IV sind Krankheiten zusammengefaßt, bei denen eine Streptokokken-Ätiologie nicht angenommen werden kann und die im Durchschnitt ohne Titererhöhung einhergehen. Es fanden sich Titererhöhungen zwischen 18 % und 28 % bei den einzelnen

Untergruppen, wahrscheinlich als Ausdruck einer latent verlaufenden Infektion durch β -hämolytische Streptokokken.

Vielleicht ist eine Titererhöhung bei manchen dieser Krankheiten auch dadurch bedingt, daß der Organismus in seiner Resistenz gegenüber Streptokokken-Infektionen geschwächt wird. So konnte LAGERCRANTZ (28) bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit Virus-Krankheiten im frühen Stadium erhöhte Titer beobachten.

Abhängigkeit des Ausfalls des ASL-Titers von verschiedenen Faktoren.

Bei den bisherigen Ausführungen wurde bereits bisweilen (z.B. im Zusammenhang mit der Penicillin-Therapie beim Scharlach) darauf hingewiesen, daß der Ausfall des ASL-Titers größeren Schwankungen unterworfen ist, je nachdem, welche Faktoren im Einzelfall das serologische und klinische Bild variieren und so einen Einfluß auf den ASL-Titer ausüben. Nachfolgend werden die wichtigsten dieser Faktoren aufgeführt, deren Hinzukommen im Einzelfall ein abweichendes Verhalten des ASL-Titers verständlich macht und die, soweit sie feststellbar sind, bei der prognostischen und diagnostischen Auswertung des Titerausfalls eine entsprechende Würdigung erfahren sollten.

1.) Fehlerbreite der Methodik der ASL-Reaktion.

Sie beträgt nach den vorliegenden Literaturangaben $\pm 20\%$ (27)

2.) Streptokokkentyp.

Obwohl die Mehrzahl der β -hämolytischen Streptokokken der Gruppen A, C und G Streptolysin-O-Bildner sind, gibt es doch einige Typen, die kein Streptolysin O produzieren. Ähnlich liegen übrigens die Verhältnisse für die Streptokinase und die Hyaluronidase. Der Vorteil der serologischen Bestimmung aller drei Antikörper beruht nicht zuletzt auf weitgehender Ausschaltung dieser Fehlerquelle. Beim Normalbleiben eines der Antikörper zeigt immer noch der Anstieg der anderen die Infektion an. Jedoch braucht das Phänomen des Normalbleibens eines der Titer bei gleichzeitigem Anstieg der anderen nicht immer eine Folge der fehlenden Produktion des einen Antigens zu sein. Es ist denkbar, daß in einzelnen Fällen eine sehr verschiedene immunologische Antwort des infizierten Organismus auf die einzel-

nen Antigene dafür verantwortlich zu machen ist (15).

3.) Massivität des Infektes.

Das verschiedene Ausmaß der Antigenproduktion wird im Einzelfall die Antikörperproduktion variieren (88).

4.) Therapie.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Applikation von Medikamenten den Ausfall der Antikörperproduktion im Einzelfall erheblich beeinflußt. Im einfachsten Fall wird infolge Vernichtung des Erregers durch Bakteriostatika oder Antibiotika die Antigen- und damit auch die Antikörperproduktion bald eingestellt. Umfangreiche Untersuchungen haben das z.B. für die Penicillin-Therapie bestätigt (26,27). Cortison soll die Antikörperproduktion unmittelbar hemmen (6). Neuere Untersuchungen sprechen jedoch dafür, daß die Antikörperproduktion durch Cortison nicht wesentlich beeinflußt wird, daß es vielmehr unter ACTH und Cortison zu einer kontinuierlichen Abnahme des γ -Globulins kommt (57). Eine unspezifische Reizkörpertherapie (z.B. Pyrifekur) regt die Antikörperproduktion an (56). Die Möglichkeit, daß antirheumatische Mittel die Antikörperproduktion variieren, bestätigt Abb. 9. Einen Fall von Endocarditis rheumatica, der mit Penicillin, Irgapyrin und Pyramidon behandelt wurde, zeigt Abb. 10.

Man beachte, wie in Abb. 9 und 10 der Titerverlauf - etwa im Vergleich zu Abb. 3 - variiert ist. So erscheint es auch verständlich, daß mit Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten (besonders durch die Einführung des Penicillins) die Statistiken über einen Anstieg des ASL-Titers bei Infektionen mit β -hämolytischen Streptokokken eine andere (niedrigere) Prozentzahl der erhöhten Fälle zeigen müssen als vordem, besonders hinsichtlich der Maxima der erreichten Titerwerte.

5.) Bedeutung der Reinfektion.

Amerikanische Autoren (50) haben bei einer großen Auswahl von Kindern verschiedener Altersstufen mit einer respiratorischen Infektion durch Gruppe A der β -hämolytischen Streptokokken umfangreiche Bestimmungen des ASL-Titers vorgenommen. Fehlerquellen (besonders Penicillintherapie) wurden dabei berücksichtigt. Es zeigte sich, daß die immunologische Antwort eine Trennung der untersuchten Kinder in 3 verschiedene Gruppen zuließ:

Gruppe 1: Bei dieser Gruppe zeigte sich eine außerordentlich schwache immunologische Antwort (bis zu 12 ASE/ccm). Alter der Kinder: 4 bis 48 Monate, Durchschnittsalter: 14,3 Monate.

Gruppe 2: Es erfolgte eine starke immunologische Antwort (bis maximal 500 ASE/ccm), aber auch rasche Rückkehr auf extrem niedrige Werte (bis 12 ASE/ccm). Alter der Kinder 11 bis 85 Monate, Durchschnittsalter 36,7 Monate.

Gruppe 3: Hier erfolgte eine starke immunologische Antwort (bis 2500 ASE/ccm), aber ein langsamerer Abfall. Alter der Kinder 15 bis 84 Monate, Durchschnittsalter 57,9 Monate.

Diesem Befund wurde folgende Deutung gegeben: Die beobachteten drei Arten der immunologischen Antwort sind wahrscheinlich die Folge einer Änderung in den Antikörper-bildenden Funktionen als Ergebnis von aufeinanderfolgenden Infektionen durch β -hämolytische Streptokokken.

Die Annahme, daß die schwache immunologische Antwort bei Gruppe 1 durch mangelnde Reife des Antikörper-bildenden-Apparates zu erklären sei, erscheint unglaublich, nicht zuletzt deswegen, weil sich die Altersstufen in den 3 Gruppen doch deutlich überschneiden. Vielmehr wird angenommen, daß hier eine erste (einleitende) Infektion vorliegt, die ganz allgemein als inadäquater Reiz aufzufassen ist. Erst darauffolgende weitere Infektionen rufen eine kräftige Antikörperproduktion hervor, wobei häufige Reinfektion zu dem Typ der Gruppe 3 führt. In der Arbeit (50) wird ein Fall beschrieben, da ein Kind nacheinander im Laufe von vier Infektionen die immunologischen Antworten der Gruppen 1 bis 3 durchlief.

Die immunologische Antwort der Gruppe 3 wird mit der von Patienten, die nach wiederholter Infektion mit β -hämolytischen Streptokokken der Gruppe A ein akutes rheumatisches Fieber entwickeln, in Parallele gesetzt. Offenbar scheinen aber beim Zustandekommen des akuten rheumatischen Fiebers noch andere Faktoren eine Rolle zu spielen, da nicht alle Menschen, die die immunologische Antwort der Gruppe 3 zeigen, ein akutes rheumatisches Fieber entwickeln (50). Dem Streptolysin O und seinem Antikörper kommt somit wahrscheinlich keine direkte Rolle bei der Pathogenese des akuten rheumatischen Fiebers zu; die Anti-streptolysin-O-Produktion ist ein meßbarer Hinweis auf das Aussehen der Antikörperbildung auf ein bestimmtes Antigen der β -hämolytischen Streptokokken, das Streptolysin O, ist aber nicht als Exponent des Grades der hyperergischen Reaktion des Individuums zu betrachten (50,87).

Es erscheint wünschenswert, das Ergebnis obiger Untersuchungen in einer allgemein gültigen Formulierung zusammenzufassen. Ganz allgemein läßt sich sagen: **S t ä r k e u n d D a u e r d e r A n t i k ö r p e r p r o d u k t i o n** auf einen entsprechenden Reiz hin sind wesentlich **a b h ä n g i g v o n d e m G r a d d e r S e n s i b i l i s i e r u n g d e s A n t i k ö r p e r - b i l d e n d e n A p p a r a t e s**. (Sensibilisierung bedeutet Erregbarkeitssteigerung. Dabei spielt Reizsummation eine große Rolle (51)). Danach entspricht z.B. ein Ausbleiben einer immunologischen Antwort der Gruppe 1 in obiger Untersuchung etc.

6.) Alter des Patienten.

Mit zunehmendem Alter läßt wahrscheinlich die Fähigkeit des Körpers nach, Antikörper zu produzieren. OKER-BLOM (37) konnte z.B. nachweisen, daß bei Personen unter 50 Jahren im Durchschnitt mehr Titererhöhungen zu verzeichnen waren als bei älteren Menschen. Bei akuter Polyarthrits fand er bei Personen bis zu 49 Jahren Titererhöhungen über 200 ASE/ccm in 81 %, bei Personen über 49 Jahren in nur 50 % der Fälle. Ähnlich lagen die Verhältnisse bei anderen Krankheitsgruppen, wenn auch die Differenzen der ermittelten Prozentzahlen dort weniger groß waren.

Interessant ist, daß mit fortschreitendem Alter Streptokokken-Erkrankungen weniger häufig auftreten, was wohl hauptsächlich auf reduzierte Anfälligkeit und erhöhte Immunität zurückzuführen ist. Wenn das der Fall ist, dann kann die Erhöhung des ASL-Titers (die bei jugendlichen Individuen häufiger ist) nicht so angesehen werden, daß sie eine allgemeine Immunität des Organismus gegen β -hämolytische Streptokokken widerspiegelt. Der Anstieg muß vielmehr in erster Linie als ein Ausdruck des toxischen Effektes dieser Erreger gedeutet werden (85).

7.) Normaltiter.

Der Verlauf der Titerkurve bei einer Infektion mit β -hämolytischen Streptokokken ist sehr von dem Normaltiter abhängig. Dieser bestimmt zu einem Großteil die spätere Entwicklung des ASL-Titers, die maximal erreichte Höhe und die Dauer der Erhöhung.

Bei Ausbruch eines akuten rheumatischen Fiebers fand sich der Normaltiter meist erhöht (140 bis 400 ASE), wahrscheinlich als Ausdruck einer vorausgehenden, sensibilisierenden Infektion. Niedrigere Ausgangstiters waren selten (88). Das Hinzukommen einer "cross-infection" führt bei prädisponierten Individuen zum Zustandekommen der hyperergischen Reaktion, die mit starker Antikörperproduktion einhergeht. - Andererseits haben niedrige Normaltiter eine Erhöhung zur Folge, die oft unter der Grenze von 200 ASE/ccm liegt. Daraus ist ersichtlich, wie problematisch die Festsetzung einer oberen Grenze für den Normaltiter ist. Allein die kurvenmäßige Erfassung des Titerverlaufs gewährt Sicherheit, daß eine Infektion mit β -hämolytischen Streptokokken vorliegt, nicht eine einmalige Bestimmung.

8.) Der ASL-Titer in Abhängigkeit von nicht-streptokokkenbedingten Krankheiten.

Während, wie weiter oben ausgeführt wurde, bei einer ganzen Anzahl von nicht durch β -hämolytischen Streptokokken bedingten Krankheiten eine aspezifische Titererhöhung vorkommt, scheinen andere Krankheiten die Antikörperproduktion im entgegengesetzten Sinn zu beeinflussen.

So konnte WESTERGREN (82) nachweisen, daß beim ulcus ventriculi und beim asthma bronchiale niedrige Normaltiter vorkommen und daß in Fällen, da eine dieser Krankheiten mit Lungentuberkulose kompliziert war, eine für die Tuberkulose ungewöhnlich niedrige Zahl von ASL-Titererhöhungen beobachtet wurde. Das gilt in noch stärkerem Ausmaß für den ASa-Titer. Die Frage bleibt offen, ob das Auftreten einer Streptokokkeninfektion bei diesen Fällen wirklich seltener ist, oder ob die Fähigkeit, Antikörper zu produzieren, bei Individuen mit diesen Krankheiten weniger gut ausgeprägt ist.

Bei kachektischen Fällen von Tbc. fand sich ein Titerrückgang entsprechend dem Fortschreiten des Krankheitsprozesses, wahrscheinlich als Ausdruck der schwindenden Reaktionsfähigkeit des Organismus (83).

Zum Abschluss sei nochmals auf die weiter oben im Zusammenhang mit Virus-Krankheiten erwähnte Möglichkeit hingewiesen, daß die Resistenz gegenüber Infektionen mit β -hämolytischen Streptokokken bei manchen Krankheiten leidet und daß auf diese Weise eine Erhöhung des ASL-Titers zustandekommt (28).

9.) Unspezifische Hemmung der Streptolysin-O-Hämolyse.

Streptolysin O gehört zu den Hämolysegiften, deren Wirksamkeit durch Cholesterin gehemmt wird. Normalerweise reicht allerdings die Cholesterinmenge, die in menschlichen und tierischen Seren vorhanden ist, nicht aus, um die Streptolysin-O-Hämolyse zu hemmen. Kommt es aber zu einer Verunreinigung der Serumproben durch bestimmte Bakterienstämme, so entfaltet das Serum eine starke unspezifische Hemmwirkung auf die Streptolysin-O-Hämolyse (20). Mußmaßlich kommt es unter diesen Bedingungen zu einer Freisetzung von Cholesterin aus Lipoprotein-Komplexen. Bei Vermeidung dieser Fehlerquelle zeigt es sich allerdings, daß beim Menschen auch eine Hypercholesterinämie keinen Einfluß auf die Hemmung der Streptolysin-O-Hämolyse hat, abgesehen von seltenen Fällen, in denen das Verhältnis von Serum-Cholesterin zu den Phosphorlipoiden zu Gunsten des ersteren stark verschoben ist.- Im Experiment führte eine Verminderung der Phosphorlipoide durch die fermentative Tätigkeit der Lecithinase von *Cl. welchii* zu einer deutlichen Zunahme der Hemmung der Streptolysin-O-Hämolyse (63).

Streptolysin S und Antistreptolysin S.

Wenn in den vorhergehenden Abschnitten von Streptolysin und Antistreptolysin die Rede war, so waren damit immer Streptolysin O und Antistreptolysin O gemeint. Während diese beiden Verbindungen in zunehmendem Maße eine Bedeutung für Diagnostik und Therapie bei den Infektionen mit β -hämolytischen Streptokokken erlangt haben, treten in dieser Beziehung Streptolysin S und Antistreptolysin S (ASS oder SSI=streptolysin-S-inhibitor) weit in den Hintergrund. In diesem Abschnitt soll versucht werden, die wichtigsten bekannten Eigenschaften der letztgenannten Stoffe aufzuzeigen.

Streptolysin S ist im Gegensatz zu Streptolysin O sauerstoffstabil und nicht-reversibel autoxydabel. Wohl wegen seiner geringeren Bedeutung für die Praxis wurde seine biologische Wirksamkeit und seine chemische Natur weniger gründlich aufgeklärt, und über die letztere herrschen noch einige Meinungsverschiedenheiten.

Gebildet wird Streptolysin S nur von Typen der Gruppe A. Während die meisten Typen der A-Streptokokken Streptolysin O und Streptolysin S gleichzeitig bilden, bilden einige nur Streptolysin O, andere nur Streptolysin S. Es zeigt sich, daß die Hämolyse auf der Oberfläche von Blut-Agar hauptsächlich dem Streptolysin S zuzuschreiben ist. So kommt es, daß Typen, die nur Streptolysin O produzieren - besonders bei aerober Kul-

tivierung - nicht β -hämolytisch erscheinen, und daß erst unter Zuhilfenahme besonderer Methoden ihre hämolytische Tätigkeit sichtbar gemacht werden kann (68)."

Streptolysin O wird in allen üblichen Nährlösungen gebildet, Streptolysin S nur in serumhaltigen. Die Hämolyse wird verstärkt durch den Zusatz von Hefenucleinsäure, wobei das unter der Einwirkung dieses Stoffes gebildete Hämolysin mit dem Streptolysin S identisch sein dürfte. Die gleiche Wirkung entfaltet Ribonucleinsäure aus Säugetierleber, Weizen und Bakterien, nicht hingegen diejenige aus Tabakmosaikvirus und nicht Desoxyribonucleinsäure. Zusatz von Ribonuclease verstärkt die Wirkung weiter (4). Möglicherweise wird die Ribonucleinsäure zum Aufbau des Streptolysins S herangezogen (5). Außer diesem Faktor ist zumindest noch ein weiterer zum Aufbau des Streptolysins S erforderlich, der sowohl in Pepton, als auch in Fleischbrühe vorhanden ist. Spuren von Maltose oder etwas größere Mengen von Glukosamin können ihn ersetzen, aber nur wesentlich höhere Dosen anderer Disaccharide (4). Diesen experimentellen Ergebnissen ist es zuzuschreiben, daß über die chemische Natur des Streptolysins S keine Einigkeit besteht.

Über den Mechanismus der Hämolyse bei Streptolysin S siehe Einleitung!

Streptolysin S ist nicht antigen. Kaninchen, die experimentell mit A-Streptokokken infiziert wurden, zeigten alle einen Anstieg von Antistreptolysin O, während der ASS-Titer normal blieb. Patienten mit A-Streptokokkeninfektionen im Respirations- trakt zeigten ein ähnliches Verhalten. Dabei erwies es sich auch, daß normale Menschen die höchsten ASS-Titer haben (52).

Antistreptolysin S ist also kein echter Antikörper und in dieser Beziehung somit nicht dem ASLO vergleichbar. Aus diesem Grunde haben angelsächsische Autoren (64) die Bezeichnung "Antistreptolysin S" durch den unverbindlichen Ausdruck "streptolysin-S-inhibitor" (Streptolysin-S-hemmendes-Prinzip) ersetzt. ASS besitzt auch nicht die Fähigkeit, Streptolysin O zu neutralisieren (34).

Ältere Methoden, den ASS-Titer zu bestimmen (74) waren schwierig und ungenau, was seine Erklärung in der Hitze-Labilität des Streptolysins S, den großen Serummengen, die erforderlich waren und der Schwierigkeit findet, den Schlußpunkt einer 100 % Hämolyse-Hemmung festzustellen.- Neuerdings hat ROBINSON (52) eine vereinfachte Methode angegeben, wie man leicht Streptolysin S frei von Streptolysin O herstellen kann, bei der nur 0,4 ccm Serum benötigt werden. Spektrophotometrisch wird als Endpunkt eine 50 % Hämolyse-Hemmung bestimmt. (Auch eine detaillierte Darstellung der Standardisierung von Streptolysin S wird gegeben).

Als eine hämolytische Einheit von Streptolysin S wird nach STOLLERMAN und BERNHEIMER (64) diejenige Menge von Toxin in 1 ccm von Phosphatsalz-Pufferlösung von $p_H=7$ angesehen, die eine 50 % Hämolyse von 1 ccm einer 0,7 % Suspension von gewaschenen Menschen-Erythrozyten in 30 Minuten bei 37° C hervorruft.

Nach diesen Autoren beträgt das arithmetische Mittel der Titer in normalen Seren 14,5 ASS-Einheiten (ASSE).

Bei akuter Pharyngitis, wobei β -hämolytische Streptokokken der Gruppe A als Erreger nachgewiesen wurden, fanden diese Autoren in der akuten Phase ein arithmetisches Mittel von 14,5 ASSE

und in der Rekonvaleszenz ein arithmetisches Mittel von 14,4 ASSE. Offenbar entsprechen diese Befunde den bei Normalen erhobenen. Die entsprechenden ASL-Titer waren in 70 % der Fälle erhöht.

Beim akuten rheumatischen Fieber zeigte sich als allgemein gültige Regel, daß der ASS-Titer sinkt. 49 Patienten von 61 (= 80 %) zeigten einen Titer, der niedriger als 10 ASSE war. Fast in jedem Fall waren diese niedrigen Titer mit einer Periode schwerster rheumatischer Aktivität in Beziehung zu setzen. In der Rekonvaleszenzzeit traten wieder normale Werte auf. Diese Beobachtungen hatten vorher schon TODD, COBURN und HILL (76) gemacht.

Im allgemeinen waren die niedrigsten Titer in den Serien jener Fälle zu finden, die den größten physischen Verfall und Gewichtsverlust zeigten.

Eine Beeinflussung des ASS durch Salicylate war nicht nachweisbar. Auch ACTH und Cortison zeigten keinen Effekt.

Ganz im Gegensatz zum ASS-Titer stand das Verhalten des ASL- und ASK-Titers. Beide waren in der Mehrzahl der Fälle erhöht.

Untersuchungen bei anderen Krankheiten zeigten, daß die Abnahme des ASS-Titers beim akuten rheumatischen Fieber nicht als spezifisches Kriterium dieser Krankheit gelten kann, da sie auch bei anderen Krankheiten - wenn auch anscheinend nicht mit der gleichen Häufigkeit - auftritt. Bei diesen Krankheiten war es nicht möglich, einen niedrigen ASS-Titer mit anderen klinischen Beobachtungen - etwa Fieber oder Unterernährung - in Beziehung zu setzen.

Alle Beobachtungen sprechen dafür, daß es sich beim Abfall des ASS-Titers während des akuten rheumatischen Fiebers nicht um den Abfall eines spezifischen Antikörpers, sondern um die Verminderung eines normalen Bestandteils des Serums handelt.

Die chemische Natur des Antistreptolysins S war in neuerer Zeit das Ziel umfangreicher Untersuchungen (23,65,66). Die Hauptergebnisse dieser Arbeiten waren folgende: Das Streptolysin-S-hemmende-Prinzip war hauptsächlich an jene Eiweißfraktionen gebunden, die die meisten Lipide und Lipoproteine enthalten, nämlich die α_1 und β_2 -Globulin-Fractionen, wenn das Serum nach der kalt-Alkohol-Methode (10) fraktioniert wurde. Bei Fraktionierung des Serums mit Ammoniumsulfat war die Albuminfraktion auch an der Hemmung des Streptolysins S beteiligt (65). Hingegen war die γ -Globulin-Fraktion (Trägersubstanz für die spezifischen Antikörper) nicht an der Hemmung des Streptolysins S beteiligt. Die Wirksamkeit des Streptolysin-S-hemmenden-Prinzips wurde geschwächt, wenn das Serum mit Lecithinase von Cl. welchii oder mit Äther-Alkohol-Mischung behandelt wurde. Salzige Suspensionen von Phosphorlipiden, besonders von Lecithin, hemmen Streptolysin S.

Erhöht wird die Hemmung des Streptolysins S durch das Serum auch durch tryptische Verdauung, durch Erhitzen nahe dem Koagulationspunkt, durch verlängerte Lagerung bei oder über 40 °C und durch Fraktionieren mit Ammoniumsulfat (65).

Die einzelnen Streptolysin-S-hemmenden-Komponenten sind offenbar isoliert wirksamer als das Serum selbst, wahrscheinlich

weil einige der Gruppen, die zur Bindung des Streptolysins S befähigt sind, im Serum aneinander gebunden sind (23).

Die weiter oben angeführten Ergebnisse stimmen mit denen von HUMPHREY (23) überein. Dieser Autor wies auch nach, daß der Lipoid-Spiegel bei Streptokokkeninfektionen fällt, um mit dem ASS-Titer wieder anzusteigen.

Auch die Konzentration von Serum-Cholesterin fällt im aktiven Stadium des rheumatischen Fiebers und ist niedriger bei Patienten mit einer rheumatischen Herzerkrankung als bei Patienten mit einer hypertonen oder arteriosklerotischen Herzkrankheit (Literatur bei 66).

Erhöhte ASS-Titer finden sich nur bei Krankheiten, die, wie besonders die Lebercirrhose, mit einer Hyperphosphorlipämie einhergehen (bis über 60 ASSE/ccm bei über 1000 mg % Serum-Lecithin; normal: 10-20 ASSE/ccm bei 128-219 mg % Serum-Lecithin). Experimentell ließen sich vergleichbare Ergebnisse beim Kaninchen durch wiederholte intravenöse Injektionen von Triton A-20, durch Abbinden des ductus choledochus und durch Verfüttern von Cholesterin erzielen (65).

Die genannten Beobachtungen lassen bezüglich der chemischen Natur des ASS den Schluß zu, daß es ein Lipoid ist, welches vielleicht in einem Protein-Komplex an jene α - und β -Globulin-Komponenten des Serums gebunden ist, die die meisten Lipide enthalten (ferner wahrscheinlich auch an die Albumin-Fraktion) (23).

Ergänzung der ASL-Reaktion durch verwandte Reaktionen:

Antistreptokinase (ASK)- und Antihyaluronidase (ASH)-Reaktion
und Agglutinationsreaktion auf β -hämolytische Streptokokken.

In den folgenden Abschnitten soll von den Reaktionen die Rede sein, die in der Praxis in wertvoller Weise die serologische und klinische Bedeutung der ASL-Reaktion ergänzen. Dies sind vor allem die ASK- und die ASH-Reaktion sowie die Streptokokken-Agglutinationsreaktion. Andere Reaktionen, z.B. die Anti-M-Präzipitation, haben bis heute nur theoretische Bedeutung, da ihre Durchführung im großen Maßstab an technischen Schwierigkeiten scheitert. So wäre z.B. für eine routinemäßige Ausführung der Anti-M-Präzipitation das Vorrätighalten sehr vieler Typen der A-Streptokokken notwendig, da es sich um eine typenspezifische Reaktion handelt.

1.) Die ASK- und ASH-Reaktionen.

Im Gegensatz zur ASL-Reaktion sind die ASK- und ASH-Reaktionen nicht international standardisiert, und somit sind die Werte, die die einzelnen Untersucher bei den letztgenannten

Reaktionen gefunden haben, nicht a b s o l u t miteinander vergleichbar. Darin liegt e i n Vorteil der ASL-Reaktion gegenüber den beiden anderen Reaktionen. Der andere ist bedingt durch die Tatsache, daß zumindest die ASK-Reaktion weniger oft erhöht ist als die ASL-Reaktion, was von der ASH-Reaktion aber nicht von allen Untersuchern angenommen wird (15).

Zur Bestimmung des ASK-Titers kann entweder Plasma oder Serum genommen werden. Die Plasma-Bestimmung haben TILLET und GARNER (71) angegeben. Die Serum-Bestimmung bietet demgegenüber einige Vorteile; hierbei sei z.B. auf die in der Monographie von WINBLAD (87) angegebene Technik verwiesen.- Das Prinzip der verschieden modifizierten ASK-Bestimmung basiert darauf, daß man einem Fibrin- bzw. Fibrinogen-Thrombin-enthaltenden System ¹⁾ eine standardisierte Menge Streptokinase (=Fibrinolysin) zusetzt und den Gehalt des Patientenserums an dem spezifischen Antikörper (Antistreptokinase) an der Hemmung dieses Grundsystems durch verschiedene Verdünnungsstufen des Patientenserums feststellt.

Die Technik der ASH-Bestimmung wurde von QUINN (44) in Form des mucin-clot prevention test beschrieben. Vor kurzem hat FABER (16) eine neue Methode (Turbidimetric Determination) angegeben. Bisher hatte der mucin-clot prevention test (M.C.P.-Test) die größte praktische Bedeutung.

Der M.C.P.-Test beruht auf der Fähigkeit nativer Hyaluronsäure, bei saurer Reaktion in Gegenwart von Serumeiweiß ein faseriges Gerinnsel (mucin-clot) zu bilden. Die Gerinnselbildung bleibt aus, wenn die Hyaluronsäure vorher durch Hyaluronidase depolymerisiert worden ist (8). Die Antihyaluronidase als spezifischer Antikörper hemmt den letzteren Vorgang, weil sie die Hyaluronidase inaktiviert. Das Grundsystem Hyaluronsäure-Hyaluronidase wird mit verschiedenen Verdünnungsstufen des Patientenserums in Verbindung gebracht und die hemmende Wirkung auf das Grundsystem bestimmt.

Ergebnisse vergleichender Bestimmungen von ASL-, ASK- und ASH-Titern im Patientenserum.

Parallel laufende Untersuchungen von ASL- und ASK-Titern hat z.B. WINBLAD (87) in seiner Monographie veröffentlicht. In vielen Fällen zeigte sich eine Erhöhung b e i d e r Antikörper, manchmal war nur der ASL-Wert, deutlich seltener nur der ASK-Wert erhöht (Deutung dieses Phänomens siehe vorher unter "Streptokokkentyp"). Auffallend war der niedrige Prozentsatz von erhöhten ASK-Titern bei Scarlatina. Von 34 Fällen zeigten nur 13 erhöhte ASK-Titer, während 28 erhöhte ASL-Titer und 32 Erhöhung mindestens eines dieser Antikörper zeigten (87). WINBLAD erklärt dieses Phänomen mit einem schwächeren bakteriellen Angriff, wobei der Organismus nicht in genügend starken Kontakt mit dem speziellen Aggressin tritt.- Beim Scharlach zeigt

1) z.B. "normales", d.h. Streptokinase-freies Plasma.

der ASK-Titer niedrige Anfangswerte, um seinen Gipfel in der zweiten bis dritten Woche zu erreichen und dann ganz allmählich wieder abzufallen (55). Die Verlaufskurve wird durch Penicillintherapie und Reinfektion in dem gleichen Sinne wie die des ASL-Titers beeinträchtigt und zeigt auch die höchsten Werte, wenn als Komplikation ein akutes rheumatisches Fieber auftritt (2).

Beim ASH-Titer liegen die Verhältnisse ähnlich. Bei einer vergleichenden Untersuchung aller drei Antikörper (ASL, ASK, ASH) fand z.B. CHRIST (8), daß die ASL-Reaktion am häufigsten mäßig und stark erhöhte Titerabläufe aufweist. Demgegenüber hat z.B. FABER (15) bei der ASH-Reaktion etwa den gleichen Prozentsatz von Titererhöhungen beobachten können wie bei der ASL-Reaktion. Quantitativ gibt er der ersteren den Vorzug, weil ein Anstieg der ASH im allgemeinen deutlicher sei als ein solcher des ASL. FABER erklärt Beobachtungen, die die Hyaluronidase als ein schwächeres Antigen erscheinen lassen als das Streptolysin, entweder als Folge einer unvollkommeneren Methodik oder aber durch die Tatsache bedingt, daß nur an Untersuchungen von Patienten, die an akutem rheumatischem Fieber erkrankt sind, die deutlicheren antigenen Eigenschaften der Hyaluronidase stark hervortreten. Des öfteren hat FABER einen Anstieg der ASH beobachten können, während der ASL-Titer normal blieb und vice versa. Damit dürfte z.B. auch ein weiterer Beweis für die ätiologische Bedeutung der β -hämolytischen Streptokokken beim akuten rheumatischen Fieber und der wesensverwandten Glomerulonephritis erbracht worden sein.- Neben der Tatsache, daß die ASH während eines rheumatischen Fiebers stärkere quantitative Unterschiede gegenüber den Normalwerten aufweist als das ASL, scheint sie auch Änderungen in der klinischen Aktivität des Prozesses besser anzuzeigen; Beziehungen zu anderen klinischen Befunden ließen sich jedoch nicht nachweisen (14,15,45).

Übereinstimmend wurde beim akuten rheumatischen Fieber im Durchschnitt eine stärkere Erhöhung der drei Antikörpertiter beobachtet als bei anderen durch β -hämolytischen Streptokokken bedingten Krankheiten (8,15,47).

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die ASK- und ASH-Reaktionen die ASL-Reaktionen ergänzen und sogar bisweilen, z.B. häufig die ASH-Reaktion beim akuten rheumatischen Fieber, bessere diagnostische Hilfsmittel sein können als diese.

2.) Die L- und O-Agglutinationsreaktionen.

Zuerst führte man die Streptokokken-Agglutinationsreaktion mit lebenden Bakterien durch (sog. L-Agglutinationsreaktion = living agglutination). Dabei zeigte es sich, daß die Seren von Kranken, die an chronischer Polyarthrits litten, hohe Titerwerte zeigten, während z.B. beim akuten rheumatischen Fieber die Agglutinationsreaktion in der Mehrzahl der Fälle normale Werte (17) gab. Auch KALBAK (25) fand die Agglutinationsreaktion in 80 % der Fälle von primärer chronischer Polyarthrits erhöht, während der ASL-Titer nur in etwa 10 % der Fälle vermehrt war. Zunächst glaubte man, die Reaktion als eine echte Antigen-Antikörper-Reaktion werten zu dürfen, die mit hoher Spezifität eine Infektion mit Streptokokken anzeige (7). Auch neuere Untersu-

cher machten sich diese Ansicht zu eigen, zumal es gelang, in einem hohen Prozentsatz Streptokokken aus Blut und Gelenkflüssigkeit von Kranken, die an chronischer Polyarthritits litten, zu züchten. Die Streptokokken waren ein langsam wachsender, schwach hämolytischer Typ. Man nannte sie im angelsächsischen Schrifttum "typical strains".

Neuerdings hat THULIN (70) ein Verfahren angegeben, das autoklavierte hämolytische Streptokokken verwendet und das sowohl beim akuten rheumatischen Fieber, als auch bei der chronischen Polyarthritits erhöhte Werte liefert. Bei dieser Reaktion scheint das Gruppen-spezifische Polysaccharid der β -hämolytischen Streptokokken eine wichtige Rolle zu spielen, während für die Agglutination lebender Streptokokken eine Substanz an der Oberfläche der Bakterienzelle verantwortlich gemacht wurde (32). Der Antikörper gegen die Leibessubstanz der Streptokokken wird als O-Antikörper bezeichnet.

QUINN und LIAO (47) haben die Agglutinationsreaktion mit autoklavierten Streptokokken in Parallele mit den ASL-, ASK- und ASH-Reaktionen durchgeführt. Dabei konnten sie die früher erhobenen Befunde bestätigen, daß bei chronischer Polyarthritits die ASL-, ASK- und ASH-Titer nur in einer Minderzahl von Fällen erhöht sind. Gleichzeitig machten sie aber die Beobachtung, daß auch bei Infektionen mit β -hämolytischen Streptokokken, insbesondere aber beim akuten rheumatischen Fieber, auch die O-Agglutinationsreaktion erhöhte Titer zeigt. Dabei zeigte es sich, daß zwischen den Mittelwerten des Agglutinationstiters bei Infektionen des oberen Respirationstraktes und bei akutem und chronischem Gelenkrheumatismus kein deutlicher Unterschied festzustellen war. Das neue Verfahren ist somit nicht zur diagnostischen Unterscheidung zwischen akuter und primär chronischer Polyarthritits geeignet, eine solche kann jedoch bei Hinzuziehen der ASL-, ASK- und ASH-Reaktionen im allgemeinen leicht gestellt werden.

Im Hinblick auf die Spezifität der Agglutinations-Reaktionen ist folgendes zu sagen: Zunächst machte man die Feststellung, daß nicht nur die "typical strains", sondern ganz allgemein β -hämolytische Streptokokken eine positive Agglutinationsreaktion ergaben (13) und daß auch Pneumokokken gelegentlich agglutiniert wurden. Letzteres wurde auf die serologische Verwandtschaft der Pneumokokken mit den Streptokokken zurückgeführt.- Bedenklicher war die Beobachtung von WALLIS (78), daß auch Kollodium-Partikel agglutiniert werden, wenn auch nicht immer in fester Beziehung mit der Streptokokken-Agglutination. Er nimmt an, daß bei Patienten mit primär chronischer Polyarthritits eine besondere Tendenz besteht mit Antikörpern, die normalerweise gegen verschiedene Bakterien vorhanden sind, zu reagieren. OKER-BLOM (38) konnte zeigen, daß Staphylococcus aureus nahezu genau so stark wie die A-Streptokokken agglutiniert wird. Es erwies sich ferner, daß das Serum von Kranken mit primär chronischer Polyarthritits nur kapselförmige Streptokokken sowie Pneumokokken und auch Enterokokken agglutiniert (39,40,42). Mit diesen Untersuchungen dürfte die Spezifität der L- und O-Agglutinationsreaktionen in Frage gestellt sein.

Anhang:

Bei der serologischen Diagnostik rheumatischer Krankheiten sind noch weitere Reaktionen erwähnenswert, die wohl unspezifisch, d.h. durch unspezifische Serumfaktoren bedingt sind, nämlich der W A A L E R-ROSE-Test und der Nachweis des "akute-Phase Proteins" (= C-reaktives Protein). Letzterer Test liefert nur beim akuten Schub einer sekundär chronischen Polyarthrit¹⁾ positive Ergebnisse und gilt als empfindlichstes Aktivitätszeichen. Schließlich seien noch die Organ-Autoantikörperreaktionen erwähnt (Komplementbindungs-Kollodiumpartikel- und Erythrozytenagglutinationsreaktionen). Auch bei diesen Reaktionen ist es fraglich, ob sie mit dem eigentlichen pathogenetischen Prinzip identisch sind (59).

Zusammenfassung.

=====

Die Einleitung vermittelt zunächst einen Überblick über die Einteilung der hämolytischen Streptokokken sowie über die Differenzierung der β -hämolytischen Streptokokken in verschiedene Gruppen und Typen. Gleichzeitig werden die bekannten Leibessubstanzen und Enzyme der β -hämolytischen Streptokokken aufgeführt. Im weiteren Verlauf wird über die Entwicklung der Antistreptolysinreaktion (ASR) berichtet und die Technik der Reaktion unter Angabe einschlägiger Literatur kurz gestreift.

Der kasuistische Teil der Arbeit zeigt anhand eines Krankengutes von 1455 Fällen in vier Gruppen die im Verlauf verschiedener Krankheiten erreichten Höchstwerte des ASL-Titers. Vorwiegend wurden Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen untersucht.

In der Diskussion wird die theoretische und praktische Bedeutung der ASR anhand ihrer Ergebnisse erwogen und ihr Wert in Diagnostik, Prognose und Therapie besprochen. Besonderes Gewicht wird dabei auf die Erörterung von Ätiologie und Pathogenese des akuten rheumatischen Fiebers und der wesensverwandten Glomerulonephritis sowie der primär und der sekundär chronischen

1) Eine positive L- und O-Agglutination zusammen mit einem positiven Rose-Test können als sehr charakteristisch für eine primär chronische Polyarthrit¹⁾ gelten (41).

Polyarthrititis gelegt. Im Anschluß daran werden die wichtigsten Möglichkeiten erörtert, die den Ausfall des ASL-Titers modifizieren können und als Fehlerquellen zu berücksichtigen sind. In einem besonderen Abschnitt wird die Bedeutung von Streptolysin S und Antistreptolysin S umrissen und ihre serologischen Eigenarten aufgezeigt. Zum Abschluß werden die Antistreptokinase- und die Antihyaluronidasereaktionen und die L- und O-Streptokokken-Agglutinationsreaktionen als ergänzende diagnostische Hilfsmittel zur ASR gewürdigt.

Herrn Prof. Dr. F. S c h e i f f a r t h spreche ich für die Überlassung des Themas meinen verbindlichsten Dank aus.

Herrn Prof. Dr. N. H e n n i n g danke ich ergebenst für die Übernahme des Referates.

Literatur.

=====

- 1.) AMLIE, R. and OEDING, P.: Acta Med.Scand.131,288,1948.
- 2.) ANDERSON, H.C., KUNKEL, H.G. and CARTY, M.: J.Clin.Invest.27, 425,1948.
- 3.) BENNHOLD, H.: Med.Klin.49,9,1954.
- 4.) BERNHEIMER, A.: Bact.Rev.(Baltimore)12,195,1948;
Ztrbl.f.Bakt.,Abtl.I.
Ref.,147,1949/50 S.391.
- 5.) BERNHEIMER, A.: Beitr.in "Rheumatic Diseases"
(W.B.Saunders Company Philadelphia-
London 1952) S.357.
- 6.) CARLISLE, J.M.: Brit.Med.J.1950,590.
- 7.) CECIL, R.L., NICHOLIS, E.E. and STAINSBY, W.J.:
Am.J.Med.Sc.1931,181,12.
- 8.) CHRIST, P.: "Serologische Untersuchungen bei
Streptokokkeninfektionen" (Gustav
Fischer-Verlag Stuttgart) Arb. aus
dem P.Ehrlich-Institut, dem A.Speyer-
Haus und dem F.Blum-Institut, Frankf./
M.51,124,1954.
- 9.) COBURN, A.F.: Lancet 1936, II, 1025.
- 10.) COHN et alii: J.Am.Chem.Soc.68,459,1946.
- 11.) CRAWFORD, Y.E. and ROBINSON, J.J.: Am.J.Clin.Path.24,1103,1954.
- 12.) DAVIDSON, L.S.P.: Beitr.in "Rheumatic Diseases" S.1.
- 13.) DAWSON, M.H., OHNSTEAD, M. and BOOTS, R.H.: J.Immunol.1932,
23:187.
- 14.) FABER, V.: Acta Med.Scand.147,121,1953.
- 15.) FABER, V.: Acta Med.Scand.147,299,1953.
- 16.) FABER, V.: Acta pathol.et microb.Scand.32,
147,1953.
- 17.) GOLDIE, W.: Lancet 2,246,1938.
- 18.) GOLDIN, M. and KAPLAN, M.A.: Am.J.Clin.Path.25,1432,1955.
- 19.) GRAHAM, D.C., FLETCHER, A.A. and GRAHAM, W.: Beitr.in "Rheumatic
Diseases" S.83.
- 20.) HEWITT, L.F. and TODD, E.W.: J.Path. & Bact.47,423,1938.
- 21.) HILLER, E.: Münch.Med.Wschr.3,100,1949.
- 22.) HODGE, B.E. and H.F.SWIFT: J.exp.Med.58,277,1933.
- 23.) HUMPHREY, J.H.: Brit.J.Exp.Path. 30,345,365,1949.
- 24.) KALBAK, K.: The Antistreptolysin reaction (AR)
I.Technic, the State Serum Institute,
Denmark, Copenhagen 1947.

- 25.) KALBAK, K.: Acta Med.Scand.130,358,1948.
- 26.) KILBOURNE, E.D. and LOGE, J.Ph.: J.Clin.Invest.27,418,1948.
- 27.) LAGERCRANTZ, R.: Nord.Med.40,2143,1948; Ztbl.f.
Bakt.Abt1.I Ref.147,1949/50 S.390.
- 28.) LAGERCRANTZ, R.: Scand.J.clin.Lab.Invest.2/2 152,
1950; Ref.Exc.Med.Sect.IV, Sept.1951.
- 29.) LANCEFIELD, R.C.: J.exper.Med.91,469,1928 und J.exper.
Med.71,521,1940.
- 30.) LANCEFIELD, R.C.: J.exper.Med.47,481,1928; 57,571,
1928; 59,441,1934.
- 31.) LANGE, K., GOLD, M.M.A., WEINER, D., SIMON, V.: J.Clin.Invest.28,
50,1949.
- 32.) LIAO, S.J.: J.Immunol.61,234,1949.
- 33.) MAC CARTY, M.: J.exper.Med.88,181,1948.
- 34.) MAC LEOD, C.M. and PAPPENHEIMER, A.M.: Beitr.in "Bacterial and
Mycotic Diseases of Man" (J.B.Lip-
pincott Company, Philadelphia-London-
Montreal) 1948, S.68.
- 35.) MARNER, J.-L.: Beitr.in "Rheumatic Diseases" S.237.
- 36.) NEILL, J.M. and MALLORY, T.B.: J.exp.Med.44,241,1926.
- 37.) OKER-BLOM, N.: Annal.Med.Exp.et Biol.Fenn,Helsinki
(Finland) 25/I,29,1947; Ref.Exc.
Med.Sect.IV. April 1949.
- 38.) OKER-BLOM, N.: Nord.Med.1949,42,1708.
- 39.) OKER-BLOM, N.: Nord.Med.1949,41,74.
- 40.) OLHAGEN, B.: Nord.Med.33,509, zit.H.Schmidt,
Fortschr.Serol.1953,754.
- 41.) OTTEN, H.A. and WESTENDORP BOERMA, F.: Acta Med.Scand.149,55,
1954.
- 42.) PACKALEN, T.: Acta Path.Microb.Scand.25,275,1948.
- 43.) PORSMAN, V.A.: Nord.med.40,2147,1948; Ref.Ztbl.f.
Bakt.Abt1.I Ref.147,1949/50,S.392.
- 44.) QUINN, R.W.: J.Clin.Invest.27,463,1948.
- 45.) QUINN, R.W.: J.Clin.Invest.27,471,1948.
- 46.) QUINN, R.W.: Ann.N.Y.Acad.Sc.52/7,1118,1950;
Ref.Exc.Med.Sect.IV, Sept.1951.
- 47.) QUINN, R.W. and LIAO, S.J.: J.Clin.Invest.29,1156,1950.
- 48.) RANTZ, SPINK & KEEFER: Arch.Int.Med.76,131,1945.
- 49.) RANTZ, L.A., RENDALL, E. and RANTZ, H.H.: Am.J.of Med.1948,164;
J.amer.Assoc.1948,989; Ref.Ztbl.
Bakt.Abt1.I Ref.147,1949/50,S.391.
- 50.) RANTZ, L.A., MARONEY, M. and DI CAPRIO, J.M.: A.M.A.Arch.Int.Med.
87,360,1951.

- 51.) RATSCHOW, M.: Med.Klin.48,149,1953 II.
- 52.) ROBINSON, J.J.: J.Immunol.66/6 (653),1951.
- 53.) ROBINSON, J.J., CRAWFORD, Y.E. and ROHOLT, M.D.: Am.J.Clin. Path.22,237,1952.
- 54.) ROBINSON, J.J. and CRAWFORD, Y.E.: Am.J.Clin.Path.22,247,1952.
- 55.) SALASSA, R.M. and ANGELA, R.C.: Minerva med. (Torino) 2/46 (131) 1951; Ref.Exc.Med.Sect.IV, June 1952.
- 56.) SCHEIFFARTH, F. und LEGLER, F.: Ärztl.Wschr.6,660,1951.
- 57.) SCHEIFFARTH, F., SCHULER, E. und BERG, G.: Dtsch.Med.Wschr.81, 1113,1956.
- 58.) SCHEIFFARTH, F. und BERG, G.: Dtsch.Med.Wschr.79,1829,1954.
- 59.) SCHEIFFARTH, F. und FRENGER, W.: Nach einem Referat anlässlich des Panam.Kongresses über rheum. Krankheiten, August 1955, Rio de Janeiro.
- 60.) SCHLOSSBERGER, H., KOLLE, W. und HERTSCH, H.: Exp.Bakt.u.Inf.-krkh., München-Berlin 1952.
- 61.) SCHULTZE, H.E., SCHWICK, G. und VASTERS, H.: Ärztl.Wschr.9,41: 324,1954.
- 62.) STECHER, R.M., SOLOMON, W.M. and WOLPAW, R.: Beitr.in "Rheumatic Diseases", S.66.
- 63.) STOLLERMAN, G.H.: J.Clin.Invest.33,1233,1954.
- 64.) STOLLERMAN, G.H. and BERNHEIMER, A.W.: J.Clin.Invest.29,1147, 1950.
- 65.) STOLLERMAN, G.H., BERNHEIMER, A.W. and MAC LEOD, C.M.: J.Clin. Invest.29,1636,1950.
- 66.) STOLLERMAN, G.H., BRODIE, B.B. and STEELE, J.M.: J.Clin.Invest. 31,180,1952.
- 67.) SUGIHARA, C.Y. and SQUIER, T.L.: J.Allerg.22/3,264,1951; Ref.Exc.Med.Sect.IV, June 1952.
- 68.) SWIFT, H.F.: Beitr. in "Bacterial and Mycotic Diseases of Man", S.237.
- 69.) SWIFT, H.F.: Beitr. in "Rheumatic Diseases", S.15.
- 70.) THULIN, K.E.: Acta pathol. et microbiol.Scand., Suppl.75,1948.
- 71.) TILLET, W.S. and GARNER, R.L.: J.exper.Med.58,485,1933.
- 72.) TILLET, W.S., SHERRY, S. and CHRISTENSEN, L.R.: Proc.Soc.Exper. Biol.& Med.,68,184,1948.
- 73.) TODD, E.W.: J.Path. and Bact.47,423,1938.
- 74.) TODD, E.W.: J.exp.Med.55,267,1932.
- 75.) TODD, E.W. and LANCEFIELD, R.C.: J.exper.Med.48,751,1928.
- 76.) TODD, COBURN and HILL: Lancet,2,1213,1939.

- 77.) VOIT, K.: Med.Klin.49,11,1954.
- 78.) WALLIS, A.D.: Am.J.Med.Sc.1946,212,713;
Am.J.Med.Sc.1947,213,87.
- 79.) WEINBERGER, H.J., DIENES, L. and BAUER, W.: Beitr. in "Rheumatic Diseases", S.73.
- 80.) WESTERGREN, A.: Acta Med.Scand.206,444,1948.
- 81.) WESTERGREN, A.: Acta Med.Scand.213,1948.
- 82.) WESTERGREN, A.: "Antistreptolysin and Antistaphylo-
lysin Titres in Polyarthrititis, Pleu-
risy and Pulmonary Tuberculosis as
compared with Peptic Ulcer and
Asthma" (Proceedings of the twenty-
first Scandinavian Congress for In-
ternal Medicine).
- 83.) WESTERGREN, A.: "Further Investigations concerning
Serum Titres (AS, AS_ta, Coli) with
special Reference to multiple In-
fections in Tuberculosis" (Reprint
from the Transactions at the XV.
Scandinavian Congress for Tuberculo-
sis in Helsinki/Helsingfors,
August 27-29,1949).
- 84.) WESTERGREN, A.: Acta Med.Scand.312,417,1956.
- 85.) WESTERGREN, A. and STAVENOW, S.: Acta Med.Scand.196,546,1947.
- 86.) WILDHACK, R., RICHTER, H. und KIRBERGER, E.: Ärztl.Wschr.9,1090,
1954.
- 87.) WINBLAD, S.: Acta pathol.et microbiol.Scand.,
Suppl.44,1941.
- 88.) WINBLAD, S., MALMROS, H. and WILANDER, O.: Acta Med.Scand.
Suppl.196,1947.

A n h a n g

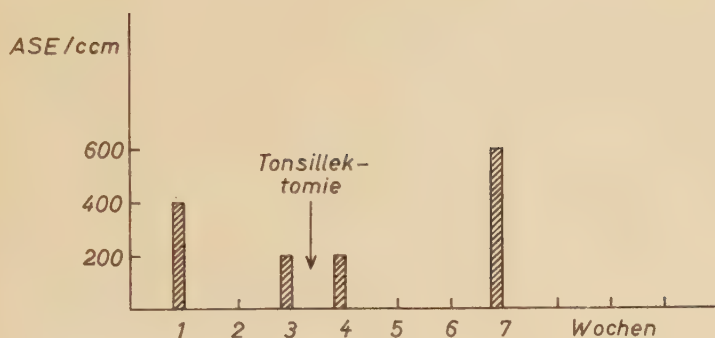


Abb.1: Anstieg des ASL-Titers nach einer Tonsillektomie infolge Antigeneinschwemmung in die Blutbahn.

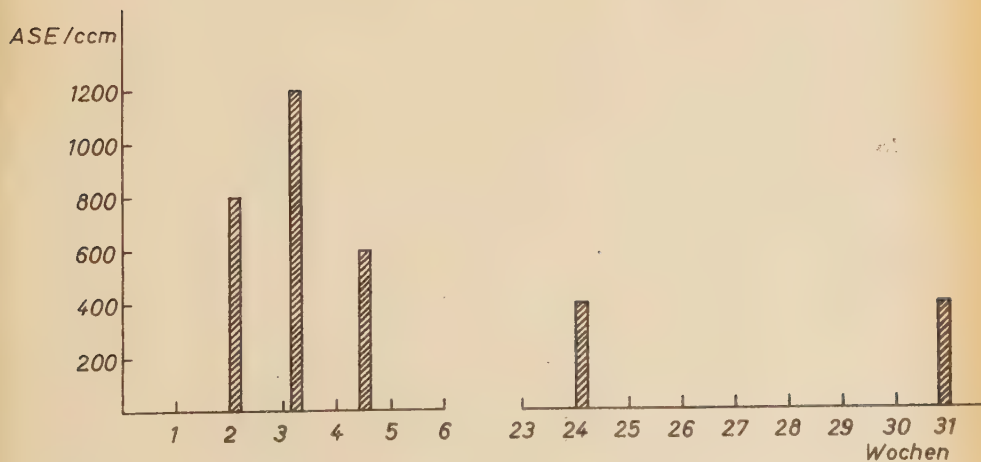


Abb.2: Seitenstrangangina mit nachfolgender langanhaltender Erhöhung des ASL-Titers.

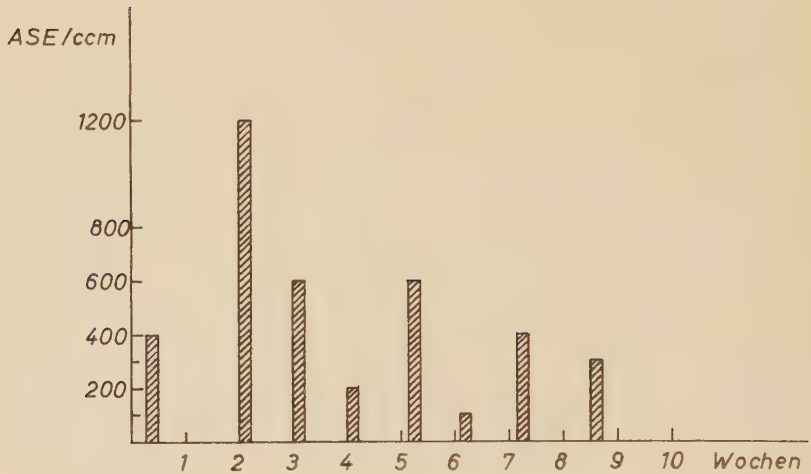


Abb.3: Verhalten des ASL-Titers bei einem Fall von akuter rheumatischer Polyarthrititis mit leichter Verlaufsform.

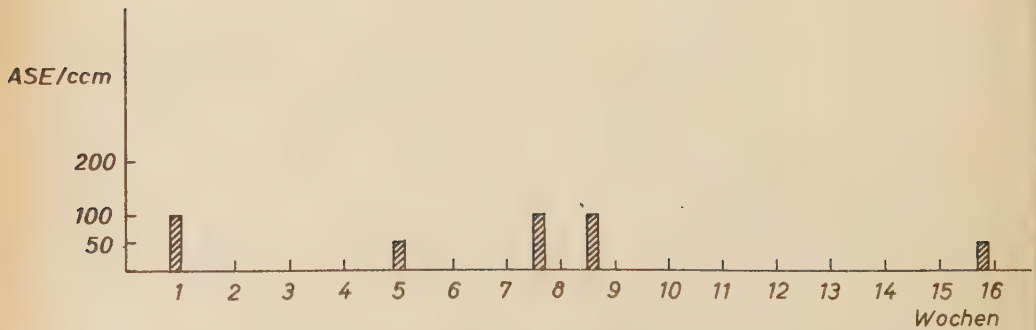


Abb.4: Typisches Verhalten des ASL-Titers bei einem Fall von primär chronischer Polyarthrititis.

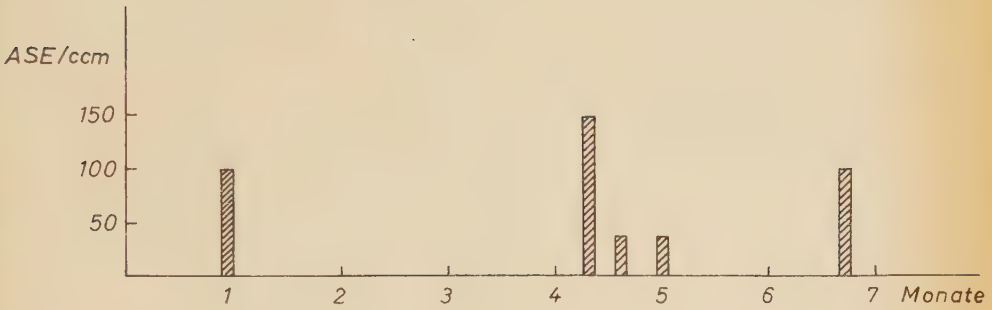


Abb.5: Verhalten des ASL-Titers bei einem Fall von Endocarditis lenta.

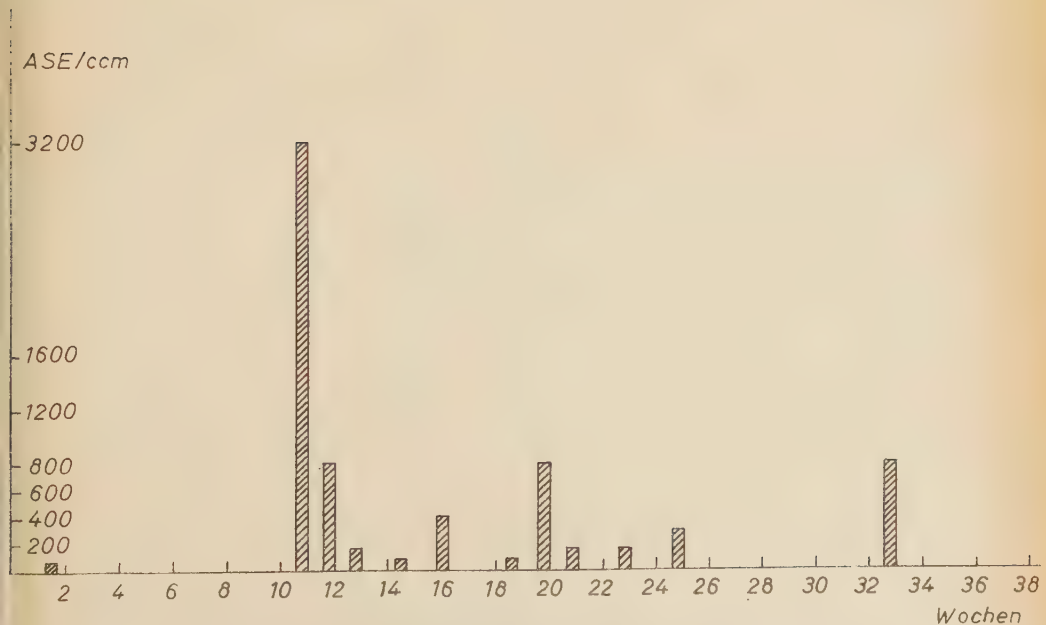


Abb.6: Unspezifische Titererhöhung bei einem Fall von Endocarditis lenta mit Leberparenchymschaden.

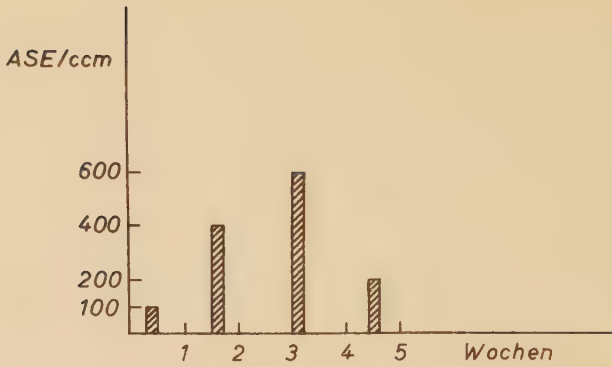


Abb.7: Unspezifische Erhöhung des ASL-Titers bei einem Fall von Hepatitis.

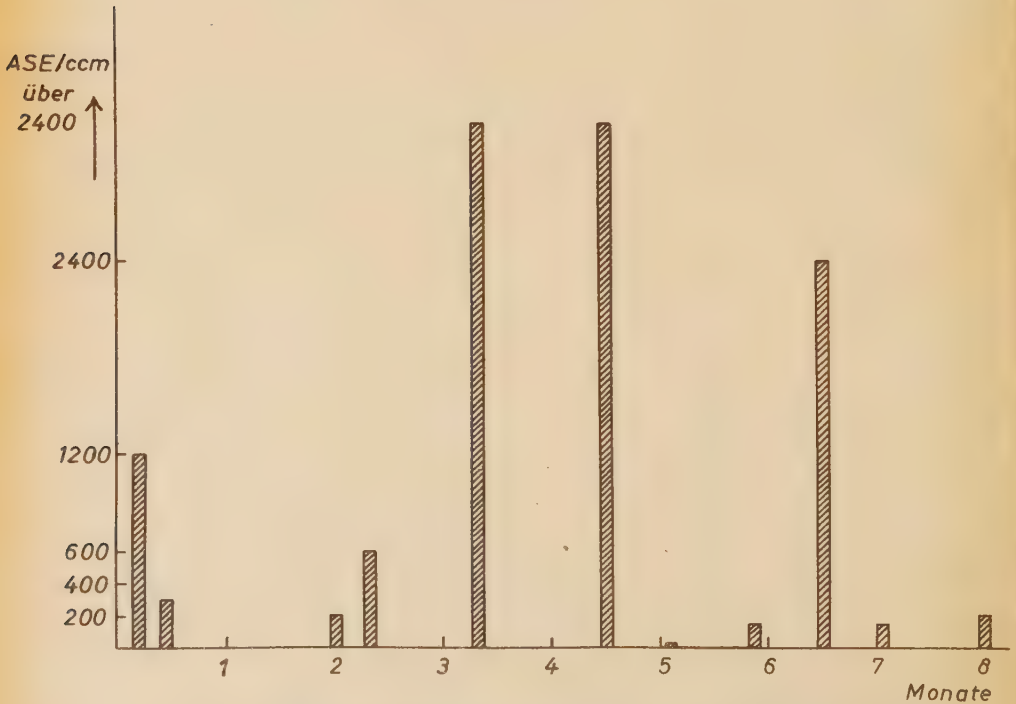


Abb.8: Unspezifische Erhöhung des ASL-Titers bei einem Fall von Nephrose.



Abb.9: Verlauf des ASL-Titers bei einem Fall von akuter rheumatischer Polyarthritits und Endocarditis, der mit Irgapyrin behandelt wurde.

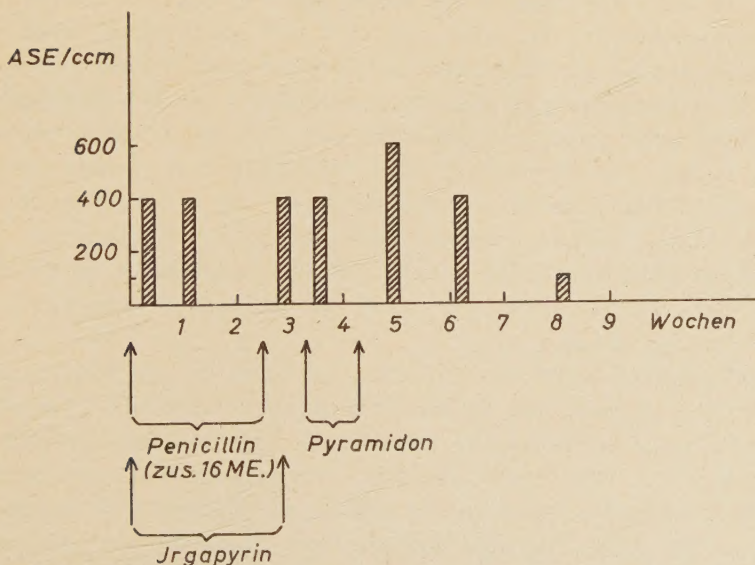


Abb.10: Verlauf des ASL-Titers bei einem Fall von rheumatischer Endocarditis, der mit Penicillin, Irgapyrin und Pyramidon behandelt wurde.

Lebenslauf.

Ich wurde am 29. August 1931 in Prag als erster und einziger Sohn des technischen Beamten im tschechoslowakischen Patentamt, Dipl.Ing. Alfred Langer und seiner Ehefrau Beatrix, geb. Wojatschek, geboren.

Als Sechsjähriger kam ich 1937 an die deutsche Volksschule in Prag VII. Im Jahre 1941 trat ich in die Deutsche Oberschule für Jungen in Prag II ein, die wenig später nach Prag XII übersiedelte.

Nach dem Zusammenbruch des Dritten Reiches mußte ich am 8. Mai 1945 mit meinen Eltern im Zuge der Ausweisung Prag verlassen. Dabei wurde mein Vater von mir und meiner Mutter getrennt. Die amerikanischen Behörden leiteten den Transport, dem wir zugeteilt wurden, nach Linz. Im März 1946 veranlaßten die österreichischen Stellen den Abtransport des ganzen Lagers nach Bayern, wo sich die Familie in Gannertshofen bei Illertissen wieder zusammenfand. Von dort aus trat ich am 1. April 1946 trotz schwieriger wirtschaftlicher Verhältnisse meiner Eltern in die 4. Klasse der privaten Oberrealschule der Schulbrüder in Illertissen ein. Die Währungsreform und gleichzeitige Arbeitslosigkeit meines Vaters zwangen mich schließlich zu meinem Großvater, gleichfalls Heimatvertriebener und Oberlehrer a.D. in Burgoberbach b./Ansbach, zu übersiedeln und mit Beginn des Schuljahres 1948/49 in die staatliche Oberrealschule in Ansbach einzutreten. Am 13. Juli 1950 wurde ich mit dem Reifezeugnis von der Schule entlassen.

Im Wintersemester 1950/51 ließ ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen immatrikulieren und legte nach fünf vorklinischen Semestern Ende April 1953 die ärztliche Vorprüfung mit der Note "gut" ab. Auch die vorgeschriebenen sechs klinischen Semester absolvierte ich an der Universität Erlangen wo ich am 25. Juni 1956 das Medizinische Staatsexamen mit der Note "gut" beendete. Seither widmete ich mich der abschließenden Arbeit an der vorliegenden Dissertation.

Mein Heimatort ist seit Dezember 1954 Weißenhorn/Schwaben.

